Klassiker der Medizin

Herausgegeben von Karl Sudhoff

Band 19

Robert Koch

Die Ätiologie und die Bekämpfung der Tuberkulose

(1887-89)

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Klassiker der Medizin
herausgegeben von Karl Sudhoff

Robert Koch

Die Ätiologie und die Bekämpfung der Tuberkulose

Eingeleitet von

Prof. Dr. M. Kirchner
Wirkl. Geh. Obermedizinalrat und
Ministerialdirektor im K. preuß. Ministerium des Innern

Leipzig
Verlag von Johann Ambrosius Barth
1912

Inhalt.

Seite

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Einleitung.

Robert Kochs Verdienste um die Hygiene im allgemeinen und den von ihm hauptsächlich gepflegten Zweig derselben, die Bakterienkunde, im besonderen sind so groß, daß ihre volle Würdigung zur Zeit noch kaum möglich ist.

Mit seiner ersten Arbeit über die Wundinfektionskrankheiten, mit der der damalige Kreisphysikus in Wollstein die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich zog, schuf er die wissenschaftliche Begründung der Antiseptik und Aseptik. Mit seiner Arbeit über den Milzbrand,[1]) in der er die bis dahin wenig erforschte Ätiologie dieser Krankheit aufdeckte, zeigte er den Weg für eine erfolgreiche Erforschung übertragbarer Erkrankungen überhaupt. Mit seinen Arbeiten über die Färbung, Züchtung und Übertragung von Bakterien, die er als Regierungsrat im Kaiserlichen Gesundheitsamt in den Mitteilungen dieses Amtes veröffentlichte, legte er die Grundlage für das Studium der Mikroorganismen, stellte die Desinfektion auf einen neuen Boden und inaugurierte eine Seuchenbekämpfung, wie sie bis dahin unerhört gewesen war. Solange uns Epidemien heimsuchen werden, wird man Kochs Lehren berücksichtigen müssen, wird sein Name in der Medizinischen Wissenschaft unvergessen bleiben.

Wer aber das Glück hatte, Robert Koch persönlich näher zu treten, weiß, daß von den vielen epochemachenden Arbeiten, die wir ihm verdanken, keine seinem Herzen näher gestanden hat, als die Erforschung der Tuberkulose. Wie mancherlei Aufgaben auch im Laufe der Jahre an ihn herangetreten sind,

1) In dieser Sammlung als 9. Bändchen von M. Ficker herausgegeben 1910.

immer wieder ist er zu dieser Lieblingsaufgabe zurückgekehrt. Er hatte die Schwindsucht schon früh als diejenige Krankheit erkannt, die am meisten am Marke der Menschheit zehrt, und deren Bekämpfung ihm viel wichtiger erschien, als die von Cholera, Pest und anderen großen Volkskrankheiten, die zwar, wenn sie erscheinen, zahllose Opfer dahinraffen, glücklicherweise aber immer bald wieder verschwinden, während die Schwindsucht sich dauernd bei uns eingenistet hat.

Nach seiner Berufung in das Kaiserliche Gesundheitsamt im Jahre 1880 ging Robert Koch zuerst an den Ausbau seiner genialen Untersuchungsmethoden, mit deren Hilfe es ihm und seinen Schülern gelang, die Erreger verschiedener Infektionskrankheiten — Typhus, Diphtherie, Rotz, Schweinerotlauf — zu entdecken. Aber bereits im Jahre 1881 warf er sich auf die Erforschung der Schwindsucht, deren Erreger er bereits am 24. März 1882 in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin bekannt geben konnte. Mit Recht eröffnet dieser Vortrag die nachstehende Sammlung.

Wer diesen Vortrag im Zusammenhange liest, wird von der Klarheit der Fragestellung, der Umsicht der Versuchsanordnung, aber auch von der Bescheidenheit in der Schilderung des Gefundenen und der Vorsicht in den daran geknüpften Schlußfolgerungen, Eigenschaften, die alle Arbeiten Robert Kochs in so hohem Grade auszeichnen, einen tiefen Eindruck erfahren. Aber er kann sich doch keine Vorstellung machen von dem überwältigenden Eindruck, welchen dieser Vortrag vor 30 Jahren auf die ganze wissenschaftliche Welt machte. Als er erschien, nahm ich gerade als junger Arzt an einem Fortbildungskursus in Rostock teil, und noch heute entsinne ich mich lebhaft der hellen Begeisterung, die unsern Lehrer Neelsen und uns alle ergriff, und der lebhaften Diskussion, die wir an den Vortrag knüpften. Die Versuche von Villemin, Cohnheim u. a., die die Übertragbarkeit von Schwindsuchtsmaterial auf Versuchstiere ergeben hatten, waren uns nicht unbekannt geblieben. Trotzdem hatten wir im großen und ganzen noch die Anschauungen unserer klinischen Lehrer geteilt, daß die Phthisis eine chronische Ernährungsstörung wäre, die sich von Generation auf Generation vererbte und jeden, den sie befiel, unrettbar dahinraffte. Und nun lernten wir die Schwindsucht auf einmal als eine Infektionskrankheit kennen und begannen zu ahnen, daß sie sicherlich verhütbar, vielleicht auch heilbar sein müsse. Robert Kochs

Name war sofort in unser aller Herzen und Munde, und nicht nur in den unseren, sondern in denen der ganzen Welt weit über die Ärztekreise hinaus.

Es sei gestattet, den Inhalt des Vortrages in einigen kurzen Sätzen zu skizzieren. Koch schildert zuerst den von ihm entdeckten Tuberkelbazillus nach seiner Gestalt und seinem Verhalten zu Anilinfarben sowie seine Lage innerhalb der Riesenzellen und stellt auf Grund der Betrachtung in ungefärbten Präparaten fest, daß der Bazillus unbeweglich ist. Die in den Leibern der Bazillen bei der Färbung ungefärbt bleibenden Stellen deutet er als Sporen, eine Auffassung, die er später bekanntlich hat fallen lassen. Dann teilt er mit, bei welchen Krankheiten des Menschen er die Tuberkelbazillen gefunden hat: Miliartuberkulose, käsige Bronchitis und Pneumonie, Hirntuberkel, Darmtuberkulose, Drüsenskrofulose, fungöse Gelenkentzündung, Krankheiten, die also nunmehr als verschiedenartige Lokalisationen der Tuberkulose erwiesen waren. Des weiteren schildert er die Krankheitsprozesse bei verschiedenen Tieren, in denen er Tuberkelbazillen nachweisen konnte. Sie betrafen 13 Rinder, 1 Schwein, 1 Huhn, 3 Affen, 9 Meerschweinchen und 7 Kaninchen. Alle diese Prozesse waren also Wirkungen eines und desselben Mikroorganismus, des Tuberkelbazillus; ihr Erreger erschien als identisch.

Um nachzuweisen, daß dieser Bazillus kein zufälliger Begleiter der Tuberkulose, sondern ihre Ursache wäre, infizierte er zahlreiche Tiere, nicht nur mit Krankheitsmaterial, sondern auch mit Reinkulturên der Tuberkelbazillen, deren Gewinnung er fand und in ausgezeichneter Weise beschreibt.

Zum Schluß weist er auf die Bedeutung seines Befundes hin, die er in der Erleichterung der Diagnose und in der Möglichkeit der Krankheitsverhütung durch Desinfektion des Auswurfs der Phthisiker sieht. Da er damals, wie er ausdrücklich betont, die Tuberkelbazillen beim Menschen und bei den verschiedenen Tieren für identisch hielt, so schließt er folgerichtig mit einer Warnung vor dem Fleisch und der Milch perlsüchtiger Rinder.

Zwischen diesem Vortrage und demjenigen, den wir an zweiter Stelle mitteilen, liegt ein Zeitraum von über acht Jahren, in denen große Aufgaben ganz anderer Art an Koch herangetreten waren und ihn der Tuberkuloseforschung fast ganz entzogen hatten. Zu Anfang der achtziger Jahre des vorigen Jahr-

hunderts hatte die asiatische Cholera einen neuen Wanderzug über die Erde angetreten. Auf Grund seiner erfolgreichen bakteriologischen Arbeiten hatte Robert Koch vermutet, daß auch sie eine Bakterienkrankheit wäre. Um dies zu prüfen, hatte er von der Reichsregierung den Auftrag, die Krankheit in Ägypten und dann in Vorderindien, ihrer Heimat zu erforschen, erbeten und erhalten. Bekanntlich brachte er von dieser Reise, die er mit den Stabsärzten Dr. Gaffky und Dr. Fischer im Herbst 1883 antrat, im August 1884 den Cholerabazillus mit und hatte damit, wie sich in der Folgezeit herausstellte, die schwerste Geißel des 19. Jahrhunderts ihrer Schrecken für die Menschheit entkleidet. Zahlreiche beamtete und nicht beamtete Ärzte aus Deutschland und aus aller Herrn Ländern strömten zu ihm, um sich vertraut mit seinen Methoden zu machen. Bald ward das Laboratorium des Kaiserlichen Gesundheitsamts, damals noch in der Luisenstraße belegen, für ihn zu klein, und die preußische Unterrichtsverwaltung berief ihn zu Ostern 1885 an das für ihn errichtete Hygienische Institut der Berliner Universität und ernannte ihn zum Mitglied der Wissenschaftlichen Deputation für das Medizinalwesen, Ämter, die seine ganze Zeit und Arbeitskraft in Anspruch nahmen.

Aber trotz dieser Last fand er doch noch Zeit, seine Tuberkulosearbeiten fortzusetzen. Ich war damals sein Assistent und konnte beobachten, wie er seinen Forschungen Hekatomben von Versuchstieren opferte. Das Ergebnis dieser unermüdlichen Arbeit teilte er in der Eröffnungssitzung des X. Internationalen Medizinischen Kongresses am 4. August 1890 mit.

Dieser Vortrag „Über bakteriologische Forschung" schildert in großen Zügen die Methoden, die Ziele und die Ergebnisse der Bakterienforschung, führt den Nachweis, daß die Bakterien wohlcharakterisierte Pflanzenarten sind, und präzisiert, unter welchen Voraussetzungen eine Bakterienart als Krankheitserreger anerkannt werden darf. Auf dem Gebiet der Tuberkuloseforschung enthält der Vortrag die wichtige Mitteilung, daß die Tuberkelbazillen durch direkte Sonnenstrahlen in wenigen Minuten bis einigen Stunden getötet werden, und daß sie im zerstreuten Tageslicht in 5—7 Tagen absterben. Von größter Bedeutung aber war die Ankündigung, daß es ihm gelungen wäre, Substanzen zu finden, „welche nicht allein im Reagensglase, sondern auch im Tierkörper das Wachstum der Tuberkelbazillen aufzuhalten imstande

sind; daß Meerschweinchen, wenn man sie der Wirkung einer solchen Substanz aussetzt, auf eine Impfung mit tuberkulosem Virus nicht mehr reagieren, und daß bei Meerschweinchen, welche schon in hohem Grade an allgemeiner Tuberkulose erkrankt sind, der Krankheitsprozeß vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne daß der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachteilig beeinflußt wird."

Ein Sturm der Begeisterung erhob sich über diese Mitteilung Kochs. Bei der großen Selbstkritik, die er bei seinen Arbeiten anwandte, und bei der Vorsicht, die er bei seinen Schlußfolgerungen walten ließ, zweifelte man nicht an der Richtigkeit seiner Angaben. Das Ergebnis seiner Versuche, das neue Mittel am Menschen anzuwenden, enthält die dritte Arbeit „Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose." Koch schildert seine Anwendungsweise und seinen Einfluß auf den tuberkulösen und den nicht tuberkulösen Menschen. Vom Magen aus wirkt das Mittel nicht, nur bei subkutaner Anwendung erzeugt es eine allgemeine und örtliche Reaktion, die jedoch nur bei tuberkulösen Menschen schon in einer Gabe von 0,01 ccm eintritt und besonders deutlich bei Hauttuberkulose (Lupus) erkennbar ist. Er meint, das Mittel wird sich als ein unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel für die Tuberkulose erweisen, schreibt ihm aber auch wichtige Heilwirkungen zu, namentlich in Fällen von Lupus, sowie von Lungentuberkulose in den Anfangsstadien. Er empfiehlt für Lupus-, Drüsen-, Knochen- und Gelenktuberkulose Dosen von 0,01, durch mehrtägige Pausen unterbrochen, für Lungentuberkulose 0,001 bis 0,002, steigend bis 0,01 und mehr. Bemerkenswert ist die dringende Warnung vor schematischer Anwendung des Mittels und die Empfehlung seiner Anwendung im Krankenhause, nicht ambulant, sowie der Rat, die Kranken möglichst frühzeitig als tuberkulös zu erkennen und möglichst früh in Behandlung zu nehmen.

In der vierten Arbeit: „Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose" gibt Koch die Herstellungsweise seines Mittels bekannt und versucht eine Erklärung seiner Wirkungen zu geben. Es ist ein Glyzerinextrakt aus den Reinkulturen der Tuberkelbazillen, das das von Tuberkelbazillen durchsetzte Gewebe zum Absterben, der Weigertschen Koagulationsnekrose bringt, die Bazillen selbst aber nicht abtötet. Die

wirksame Substanz hält er für ein Derivat der Eiweißstoffe, das aber nicht zu den Toxalbuminen gehört.

Im Frühjahr 1891 hatte Robert Koch auf seinen Wunsch die Hygieneprofessur niedergelegt und war aus der Wissenschaftlichen Deputation für das Medizinalwesen ausgeschieden, um sich ganz seiner Forschung widmen zu können, für die ihm die preußische Regierung das für ihn neu errichtete Institut für Infektionskrankheiten zur Verfügung stellte. Hier widmete er sich fast ausschließlich der Prüfung seines Tuberkulins an Kranken und an Versuchstieren und befestigte seine Überzeugung von seiner diagnostischen und therapeutischen Bedeutung. Zu seinem Bedauern mußte er die Beobachtung machen, daß der anfängliche Enthusiasmus der Ärzte und der Bevölkerung für das Tuberkulin mehr und mehr abnahm und schließlich in sein Gegenteil umschlug. Die Veranlassung dazu war, abgesehen von der Mißgunst einiger älteren Forscher, welche der Bakteriologie grundsätzlich nicht trauten, das Ungeschick gewisser Ärzte, die das Tuberkulin bei zu weit vorgeschrittenen Fällen und nicht mit der Vorsicht anwendeten, die Koch selbst nie außer Augen gelassen hatte.

Wenn Koch sich in den nächsten Jahren von der Tuberkuloseforschung abwandte oder ihr wenigstens nicht mit dem Eifer oblag, wie früher, so hatte das nicht nur in einer begreiflichen Verstimmung, sondern auch in der Tatsache seinen Grund, daß die Cholera aufs neue — im August 1892 in Hamburg — aufgetreten war und für einige Jahre seine und seines neuen Instituts ganze Arbeitskraft in Anspruch nahm. Der von ihm inaugurierte erfolgreiche Kampf gegen diese tückische Seuche entschädigte ihn für die wenig erfreuliche Erfahrung mit dem Tuberkulin.

Außer der Cholera beschäftigte ihn die Rinderpest, die er im Jahre 1897 in Südafrika und die orientalische Beulenpest, zu deren Erfoschung er im Winter 1897/98 von der deutschen Reichsregierung nach Bombay entsandt wurde. So kam es, daß er der Tuberkuloseforschung für längere Zeit entzogen wurde. Es hatte aber noch einen anderen Grund. Die ungünstige Aufnahme, die das Tuberkulin gefunden hatte, hatte die Kliniker unter Führung von Leyden seit 1894 veranlaßt, die Heilstättenbewegung ins Leben zu rufen, um die als heilbar erkannte Tuberkulose nun auf andere Weise in Angriff zu nehmen. Und wenn Koch auch mit dieser Methode nicht ganz einverstanden war, so schwieg er doch einstweilen und wartete

mit einem Eingreifen in die Diskussion, bis er wieder etwas Wertvolles gefunden hatte. Dies war im Jahre 1901 der Fall, wo er aufgefordert war auf dem Tuberkulosekongreß in London einen Vortrag zu halten.

Dieser Vortrag: „Die Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht sind" ist in der nachstehenden Sammlung nicht aufgenommen worden, weil die in ihm aufgestellte Behauptung, daß der menschliche Tuberkelbazillus mit dem Erreger der Perlsucht der Rinder nicht identisch ist, trotz zahlreicher Arbeiten, die im Anschluß daran an verschiedenen Instituten gemacht wurden, noch nicht zu ungeteilter Anerkennung gelangt ist. Die Beantwortung dieser Frage, deren Ausfall mir nicht zweifelhaft ist, wird das Werk Robert Kochs krönen.

Am 27. Mai 1910 ist Robert Koch dahingegangen. Sein Name wird unvergessen sein. Sein größtes Verdienst aber wird die Nachwelt in dem Nachweise erkennen, daß die Schwindsucht heilbar und vermeidbar ist. Und wenn die Tuberkulose einmal, wie jetzt der Aussatz, bei uns verschwunden sein wird, dann wird die Nachwelt Robert Koch als einen der größten Wohltäter der Menschheit segnen.

Martin Kirchner.

I.

Die Ätiologie der Tuberkulose.

(Nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882 gehaltenen Vortrage.)[1])

[221] Die von Villemin gemachte Entdeckung, daß die Tuberkulose auf Tiere übertragbar ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohlbegründeten Widerspruch gefunden, so daß es bis vor wenigen Jahren unentschieden bleiben mußte, ob die Tuberkulose eine Infektionskrankheit sei oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Cohnheim und Salomonsen, später von Baumgarten ausgeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappeiner und andern die Übertragbarkeit der Tuberkulose gegen jeden Zweifel sichergestellt, und es muß ihr in Zunkunft ein Platz unter den Infektionskrankheiten angewiesen werden.

Wenn die Zahl der Opfer, welche eine Krankheit fordert, als Maßstab für ihre Bedeutung zu gelten hat, dann müssen alle Krankheiten, namentlich aber die gefürchtetsten Infektionskrankheiten, Pest, Cholera usw. weit hinter der Tuberkulose zurückstehen. Die Statistik lehrt, daß $^1/_7$ aller Menschen an Tuberkulose stirbt und daß, wenn nur die mittleren produktiven Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberkulose ein Drittel derselben und oft mehr dahinrafft. Die öffentliche Gesundheitspflege hat also Grund genug, ihre Aufmerksamkeit einer so mörderischen Krankheit zu widmen, ganz abgesehen davon, daß noch andere Verhältnisse, von denen nur die Beziehungen der Tuberkulose zur Perlsucht erwähnt werden sollen, das Interesse der Gesundheitspflege in Anspruch nehmen.

---

1) Abgedruckt aus der Berliner Klinischen Wochenschrift Nr. 15 vom 10. April 1882.

Da es nun zu den Aufgaben des Gesundheitsamtes gehört, die Infektionskrankheiten vom Standpunkte der Gesundheitspflege aus, also in erster Linie in bezug auf ihre Ätiologie, zum Gegenstand von Ermittelungsarbeiten zu machen, so erschien es als eine dringende Pflicht, vor allem über die Tuberkulose eingehende Untersuchungen anzustellen.

Das Wesen der Tuberkulose zu ergründen, ist schon wiederholt versucht, aber bis jetzt ohne Erfolg. Die zum Nachweis der pathogenen Mikroorganismen so vielfach bewährten Färbungsmethoden haben dieser Krankheit gegenüber im Stich gelassen und die zum Zwecke der Isolierung und Züchtung des Tuberkelvirus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so daß Cohnheim in der soeben erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie „den direkten Nachweis des tuberkulösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem" bezeichnen mußte.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberkulose habe ich mich anfangs auch der bekannten Methoden bedient, ohne damit eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu erlangen. Aber durch einige gelegentliche Beobachtungen wurde ich dann veranlaßt, diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schließlich auch zu positiven Resultaten führten.

Das Ziel der Untersuchung mußte zunächst auf den Nachweis von irgend welchen, dem Körper fremdartigen, parasitischen Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedeutet werden konnten. Dieser Nachweis gelang auch in der Tat durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hilfe dessen in allen tuberkulös veränderten Organen charakteristische, bis dahin nicht bekannte Bakterien zu finden waren. Es würde zu weit führen, den Weg, auf welchem ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.

Die Untersuchungsobjekte werden in der bekannten, für Untersuchungen auf pathogene Bakterien üblichen Weise, vorbereitet und entweder auf dem Deckglas ausgebreitet, getrocknet und erhitzt, oder nach Erhärtung in Alkohol in Schnitte zerlegt. Die Deckgläschen oder Schnitte gelangen in eine Farblösung von folgender Zusammensetzung. 200 ccm destillierten Wassers werden mit 1 ccm einer konzentrierten alkoholischen

Methylenblaulösung vermischt, umgeschüttelt und erhalten dann unter wiederholtem Schütteln noch einen Zusatz von 0,2 ccm einer 10 % igen Kalilauge. Diese Mischung darf selbst nach tagelangem Stehen keinen Niederschlag geben. Die zu färbenden Objekte bleiben in derselben 20—24 Stunden. Durch Erwärmen der Farblösung auf 40° C im Wasserbade kann diese Zeit auf ½—1 Stunde abgekürzt werden. Die Deckgläschen werden hierauf mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von Vesuvin, welche vor jedesmaligem Gebrauche zu filtrieren ist, übergossen und nach 1—2 Minuten mit destilliertem Wasser abgespült. Wenn die Deckgläschen aus dem Methylenblau kommen, sieht die ihnen anhaftende Schicht dunkelblau aus und ist stark [222] überfärbt, durch die Behandlung mit dem Vesuvingeht die blaue Farbe derselben verloren und sie erscheint schwach braun gefärbt. Unter dem Mikroskope zeigen sich nun alle Bestandteile tierischer Gewebe, namentlich die Zellkerne und deren Zerfallsprodukte braun, die Tuberkelbakterien dagegen schön blau gefärbt, Auch alle anderen bis jetzt von mir daraufhin untersuchten Bakterien, mit Ausnahme der Leprabazillen, nehmen bei diesem Färbungsverfahren eine braune Farbe an. Der Farbenkontrast zwischen dem braun gefärbten Gewebe und den blauen Tuberkelbakterien ist so auffallend, daß letztere, welche oft nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind, trotzdem mit der größten Sicherheit aufzufinden und als solche zu erkennen sind.

Ganz ähnlich sind die Schnitte zu behandeln. Sie werden aus der Methylenblaulösung in die filtrierte Vesuvinlösung gebracht, bleiben darin 15—20 Minuten und werden dann in destilliertem Wasser so lange gespült, bis die blaue Farbe geschwunden und eine mehr oder weniger stark braune Tinktion zurückgeblieben ist. Hiernach entwässert man sie mit Alkohol, hellt sie in Nelkenöl auf und kann sie sofort in dieser Flüssigkeit mikroskopisch untersuchen oder auch schließlich in Kanadabalsam einlegen. In diesen Präparaten erscheinen ebenfalls die Gewebsbestandteile braun und die Tuberkelbakterien lebhaft braun gefärbt.

Übrigens sind die Bakterien nicht etwa ausschließlich mit Methylenblau zu färben, sondern sie nehmen mit Ausnahme von braunen Farbstoffen auch andere Anilinfarben unter der gleichzeitigen Einwirkung von Alkalien auf, doch fällt die Färbung bei weitem nicht so schön aus wie mit Methylenblau.

Ferner kann bei dem angegebenen Färbungsverfahren die Kalilösung durch Natron oder Ammoniak ersetzt werden, woraus zu schließen ist, daß nicht etwa dem Kali an sich dabei eine wesentliche Rolle zufällt, sondern daß es nur auf die stark alkalische Beschaffenheit der Lösnng ankommt. Dafür spricht auch, daß durch einen noch stärkeren Kalizusatz die Bakterien noch an Stellen gefärbt werden können, wo sie mit einer weniger kalihaltigen Lösung nicht mehr zum Vorschein kommen. Doch schrumpfen die Gewebsteile des Schnittpräparates und verändern sich unter dem Einflusse stärkerer Kalilösungen so sehr, daß letztere nur ausnahmsweise von Vorteil sein werden.

Die durch dieses Verfahren sichtbar gemachten Bakterien zeigen ein in mancher Beziehung eigentümliches Verhalten. Sie haben eine stäbchenförmige Gestalt und gehören also zur Gruppe der Bazillen. Sie sind sehr dünn und ein Viertel bis halb so lang als der Durchmesser eines roten Blutkörperchens beträgt, mitunter können sie auch eine größere Länge, bis zum vollen Durchmesser eines Blutkörperchens, erreichen. Sie besitzen in bezug auf Gestalt und Größe eine auffallende Ähnlichkeit mit den Leprabazillen. Doch unterscheiden sich letztere von ihnen dadurch, daß sie ein wenig schlanker und an den Enden zugespitzt erscheinen. Auch nehmen die Leprabazillen bei dem Weigertschen Kernfärbungsverfahren den Farbstoff an, was die Tuberkelbazillen nicht tun. An allen den Punkten, wo der tuberkulöse Prozeß in frischem Entstehen und in schnellem Fortschreiten begriffen ist, sind die Bazillen in großer Menge vorhanden; sie bilden dann gewöhnlich dicht zusammengedrängte und oft bündelartig angeordnete kleine Gruppen, welche vielfach im Inneren von Zellen liegen und stellenweise ebensolche Bilder geben, wie die in Zellen angehäuften Leprabazillen. Daneben finden sich aber auch zahlreiche freie Bazillen. Namentlich am Rande von größeren käsigen Herden kommen fast nur Scharen von Bazillen vor, die nicht in Zellen eingeschlossen sind.

Sobald der Höhepunkt der Tuberkeleruption überschritten ist, werden die Bazillen seltener, finden sich nur noch in kleinen Gruppen oder ganz vereinzelt am Rande des Tuberkelherdes neben schwach gefärbten und mitunter kaum noch erkennbaren Bazillen, welche vermutlich im Absterben begriffen oder schon abgestorben sind. Schließlich können sie ganz verschwinden, doch fehlen sie vollständig nur selten und dann auch nur an

solchen Stellen, an denen der tuberkulöse Prozeß zum Stillstand gekommen ist.

Wenn in dem tuberkulösen Gewebe Riesenzellen vorkommen, dann liegen die Bazillen vorzugsweise im Inneren dieser Gebilde. Bei sehr langsam fortschreitenden tuberkulösen Prozessen ist das Innere der Riesenzellen gewöhnlich die einzige Stätte, wo die Bazillen zu finden sind. In diesem Falle umschließt die Mehrzahl der Riesenzellen einen oder wenige Bazillen und es macht einen überraschenden Eindruck, in weiten Strecken des Schnittpräparates immer neuen Gruppen von Riesenzellen zu begegnen, von denen fast jede einzelne in dem weiten, von braungefärbten Kernen umschlossenen Raum 1 oder 2 winzige, fast im Zentrum der Riesenzelle schwebende, blaugefärbte Stäbchen enthält. Oft sind die Bazillen nur in kleinen Gruppen von Riesenzellen, selbst nur in einzelnen Exemplaren anzutreffen, während gleichzeitig viele andere Riesenzellen frei davon sind. Dann sind die bazillenhaltigen, wie aus ihrer Lage und Größe zu schließen ist, die jüngeren Riesenzellen, die bazillenfreien dagegen die älteren, und es läßt sich annehmen, daß auch die letzteren ursprünglich Bazillen umschlossen, daß diese aber abgestorben oder in den bald zu erwähnenden Dauerzustand übergegangen sind. Nach Analogie der von Weiß, Friedländer und Laulamié beobachteten Bildung von Riesenzellen um Fremdkörper, wie Pflanzenfasern und Strongyluseier, wird man sich das Verhältnis der Riesenzellen zu den Bazillen so vorstellen können, daß auch hier die Bazillen als Fremdkörper von den Riesenzellen eingeschlossen werden, und deswegen ist selbst dann, wenn die Riesenzelle leer gefunden wird, alle übrigen Verhältnisse aber auf tuberkulöse Prozesse deuten, die Vermutung gerechtfertigt, daß sie früher einen oder mehrere Bazillen beherbergt hat und diese zu ihrer Entstehung Veranlassung gegeben haben.

Auch ungefärbt in unpräpariertem Zustand sind die Bazillen der Beobachtung zugänglich. Es ist dazu erforderlich, von solchen Stellen, welche bedeutende Mengen von Bazillen enthalten, z. B. von einem grauen Tuberkelknötchen aus der Lunge eines an Impftuberkulose gestorbenen Meerschweinchens ein wenig Substanz unter Zusatz von destilliertem Wasser oder besser Blutserum zu untersuchen, was, um Strömungen in der Flüssigkeit zu vermeiden, am zweckmäßigsten im hohlen Objekt-

träger geschieht. Die Bazillen erscheinen dann als sehr feine Stäbchen, welche nur Molekularbewegung zeigen, aber nicht die geringste Eigenbewegung besitzen.

Unter gewissen, später zu erwähnenden Verhältnissen bilden die Bazillen schon im tierischen Körper Sporen, und zwar enthalten die einzelnen Bazillen mehrere, meistens 2 bis 4 Sporen von ovaler Gestalt, welche in gleichmäßigen Abständen auf die Länge des Bazillus verteilt sind.

In bezug auf das Vorkommen der Bazillen bei den verschiedenen tuberkulösen Erkrankungen des Menschen und der Tiere konnte bis jetzt folgendes Material untersucht werden:

I. Vom Menschen: 11 Fälle von Miliartuberkulose. Die Bazillen wurden in den Miliartuberkeln der Lungen niemals vermißt; oft waren allerdings in solchen Knötchen, deren Zentrum keine Kernfärbung mehr annimmt, auch keine Bazillen mehr zu finden, dann waren sie aber am Rande des Tuberkels noch in kleinen Gruppen vorhanden und in jüngeren, noch nicht im Zentrum verkästen Knötchen in um so größerer Menge zu [223] finden. Sie konnten außer in den Lungen auch in den Miliartuberkeln der Milz, Leber und Niere nachgewiesen werden. Sehr reichlich fanden sie sich in den grauen Knötchen der Pia mater bei Meningitis basilaris. Auch die bei mehreren Fällen untersuchten verkästen Bronchialdrüsen enthielten zum Teil dichte Schwärme von Bazillen und darunter viele sporenhaltige, zum Teil in das Drüsengewebe eingebettete Tuberkel mit einer von epitheloiden Zellen umgebenen Riesenzelle im Zentrum und im Inneren der Riesenzelle einige Bazillen.

12 Fälle von käsiger Bronchitis und Pneumonie (in 6 Fällen Kavernenbildung). Das Vorkommen der Bazillen beschränkte sich meistens auf den Rand des käsig infiltrierten Gewebes, war daselbst aber mehrfach ein sehr reichliches. Auch im Inneren der infiltrierten Lungenpartien trifft man bisweilen auf Bazillennester. Ungemein zahlreich finden sich die Bazillen in den meisten Kavernen. Die bekannten kleinen käsigen Bröckchen im Kaverneninhalt bestehen fast ganz aus Bazillenmassen. Unter den Bazillen, welche in den käsig erweichten Herden und in den Kavernen sich befinden, wurden einige Male zahlreiche mit Sporen versehene angetroffen. In größeren Kavernen kommen sie mit anderen Bakterien vermischt vor, waren aber leicht von diesen zu unterscheiden, weil bei der angegebenen Färbungsmethode nur die Tuberkelbazillen

die blaue Tinktion behalten, die anderen Bakterien, wie schon erwähnt wurde, eine braune Farbe annehmen.

1 Fall von solitärem, mehr als haselnußgroßem Tuberkel des Gehirns. Die käsige Masse des Tuberkels war von einem zellenreichen Gewebe eingeschlossen, in welches viele Riesenzellen sich eingebettet fanden. Die meisten Riesenzellen enthielten keine Parasiten, aber stellenweise traf man Gruppen von Riesenzellen, von denen jede 1 oder auch 2 Bazillen enthielt.

2 Fälle von Darmtuberkulose. In den Tuberkelknötchen, welche sich um die Darmgeschwüre gruppierten, konnten die Bazillen besonders gut nachgewiesen werden und zwar fanden sie sich auch hier wieder vorzugsweise zahlreich in den jüngsten und kleinsten Knötchen. In den zu diesen beiden Fällen gehörigen Mesenterialdrüsen waren die Bazillen ebenfalls in großer Menge vorhanden.

3 Fälle von frisch exstirpierten skrofulösen Drüsen. Nur in 2 derselben konnten in Riesenzellen eingeschlossene Bazillen nachgewiesen werden.

4 Fälle von fungöser Gelenkentzündung. In 2 Fällen wurden ebenfalls nur in vereinzelten kleinen Gruppen von Riesenzellen Bazillen gefunden.

II. Von Tieren: 10 Fälle von Perlsucht mit verkalkten Knoten in den Lungen, mehrfach auch im Peritoneum und einmal am Perikardium. In sämtlichen Fällen fanden sich die Bazillen und zwar vorwiegend im Inneren von Riesenzellen, welche in dem die kalkigen Massen umschließenden Gewebe sich befinden. Die Verteilung der Bazillen ist meistens eine so gleichmäßige, daß unter zahlreichen Riesenzellen kaum eine zu finden ist, welche nicht einen oder mehrere, mitunter bis zu 20 Bazillen umschließt. In einem dieser Fälle konnten die Bazillen zugleich in den Bronchialdrüsen und in einem zweiten in den Mesenterialdrüsen nachgewiesen werden.

3 Fälle, in denen die Lungen von Rindern nicht die bekannten verkalkten, mit höckeriger Oberfläche versehenen Knoten der gewöhnlichen Perlsucht, sondern glattwandige, mit dickbreiiger, käseartiger Masse gefüllte, kugelige Knoten enthielten. Gewöhnlich wird diese Form nicht zur Tuberkulose gerechnet, sondern als eine Bronchiektasis aufgefaßt. Auch in der Umgebung dieser Knoten fanden sich Riesenzellen und in diesen die Tuberkelbazillen.

Eine verkäste Halslymphdrüse vom Schwein enthielt ebenfalls die Bazillen.

In den Organen eines an Tuberkulose gestorbenen Huhnes und zwar sowohl in den Tuberkelknoten des Knochenmarkes, als in den eigentümlichen großen Knoten des Darmes, der Leber und Lunge befanden sich große Mengen von Tuberkelbazillen.

Von 3 spontan an Tuberkulose gestorbenen Affen wurden die mit unzähligen Knötchen durchsetzten Lungen, Milz, Leber, Netz und die verkästen Lymphdrüsen untersucht und überall in den Knötchen oder deren nächster Umgebung die Bazillen gefunden.

Von spontan erkrankten Tieren kamen noch 9 Meerschweinchen und 7 Kaninchen zur Untersuchung, welche ebenfalls sämtlich in den Tuberkelknötchen die Bazillen aufwiesen.

Außer diesen Fällen von spotaner Tuberkulose stand mir noch eine nicht unbedeutende Zahl von Tieren zur Verfügung, welche durch Impfung mit den verschiedensten tuberkulösen Substanzen infiziert waren, nämlich mit grauen und verkästen Tuberkeln menschlicher Lungen, mit Sputum von Phthisikern, mit Tuberkelmassen von spontan erkrankten Affen, Kaninchen und Meerschweinchen, mit Massen aus verschiedenen sowohl verkalkten, als auch käsigen perlsüchtigen Rinderlungen und schließlich auch durch Weiterimpfung der in dieser Weise erhaltenen tuberkulösen Affektionen. Die Zahl der so infizierten Tiere belief sich auf 172 Meerschweinchen, 32 Kaninchen und 5 Katzen. Der Nachweis der Bazillen mußte sich in der Mehrzahl dieser Fälle auf die Untersuchung der immer in großer Menge vorhandenen Tuberkelknötchen der Lungen beschränken. In diesen wurden die Bazillen nicht ein einziges Mal vermißt; oft waren sie außerordentlich zahlreich, mitunter auch sporenhaltig, aber nicht selten waren sie in den angefertigten Präparaten auch nur in wenigen, jedoch unzweifelhaften Exemplaren aufzufinden.

Bei der Regelmäßigkeit des Vorkommens der Tuberkelbazillen muß es auffallend erscheinen, daß sie bisher von niemandem gesehen sind. Doch erklärt sich dies daraus, daß die Bazillen außerordentlich kleine Gebilde und meistens so spärlich an Zahl sind, namentlich wenn sich ihr Vorkommen auf das Innere der Riesenzellen beschränkt, daß sie schon aus diesem Grunde ohne ganz besondere Farbenreaktionen dem auf-

merksamsten Beobachter entgehen müssen. Wenn sie sich aber auch in größeren Mengen beisammen finden, sind sie mit feinkörnigem Detritus in einer Weise untermengt und dadurch verdeckt, daß auch dann ihr Erkennen im höchsten Grade erschwert ist.

Übrigens existieren einige Angaben über Befunde von Mikroorganismen in tuberkulös veränderten Geweben. So erwähnt Schüller in seiner Schrift über skrofulöse und tuberkulöse Gelenkleiden, daß er konstant Mikrokokken gefunden habe. Zweifellos muß es sich dabei, ebenso wie bei den von Klebs in Tuberkeln gefundenen kleinsten beweglichen Körnchen um etwas anderes, als die von mir gesehenen Tuberkelbazillen, welche unbeweglich und stäbchenförmig sind, gehandelt haben. Ferner hat Aufrecht, wie er in dem 1. Heft seiner pathologischen Mitteilungen berichtet, unter einer Anzahl von Kaninchen, welche er mit perlsüchtigen oder tuberkulösen Substanzen infiziert hatte, bei 3 von diesen Tieren im Zentrum der Tuberkelknötchen neben 2 verschiedenen Mikrokokkusarten auch kurze stäbchenförmige Gebilde gefunden, deren Längsdurchmesser den Querdurchmesser nur um die Hälfte übertraf. Die Tuberkelbazillen sind aber mindestens 5 mal so lang als dick, oft noch viel länger im Verhältnis zur Dicke, außerdem kommen sie bei reiner Tuberkulose niemals mit Mikrokokken oder anderen Bakterien vermengt im Tuberkel vor. Es ist deswegen außerordentlich unwahrscheinlich, daß Aufrecht die wirklichen [224] Tuberkelbazillen gesehen hat; wäre es der Fall, dann hätte er auch in menschlichen Tuberkeln und in der Perlsuchtlunge die Bazillen nachweisen müssen und es hätte ihm das auffallende Verhältnis zwischen Bazillen und Riesenzellen nicht entgehen können.

Auf Grund meiner zahlreichen Beobachtungen halte ich es für erwiesen, daß bei allen tuberkulösen Affektionen des Menschen und der Tiere konstant die von mir als Tuberkelbazillen bezeichneten und durch charakteristische Eigenschaften von allen anderen Mikroorganismen sich unterscheidenden Bakterien vorkommen. Aus diesem Zusammentreffen von tuberkulöser Affektion und Bazillen folgt indessen noch nicht, daß diese beiden Erscheinungen in einem ursächlichen Zusammenhang stehen, obwohl ein nicht geringer Grad von Wahrscheinlichkeit für diese Annahme sich aus dem Umstande ergibt, daß die Bazillen sich vorzugsweise da finden, wo der tuberkulöse Prozeß im

Entstehen oder Fortschreiten begriffen ist, und dort verschwinden, wo die Krankheit zum Stillstand kommt.

Um zu beweisen, daß die Tuberkulose eine durch die Einwanderung der Bazillen veranlaßte und in erster Linie durch das Wachstum und die Vermehrung derselben bedingte parasitische Krankheit sei, mußten die Bazillen vom Körper isoliert, in Reinkulturen so lange fortgezüchtet werden, bis sie von jedem etwa noch anhängenden, dem tierischen Organismus entstammenden Krankheitsprodukt befreit sind, und schließlich durch die Übertragung der isolierten Bazillen auf Tiere dasselbe Krankheitsbild der Tuberkulose erzeugt werden, welches erfahrungsgemäß durch Impfung mit natürlich entstandenen Tuberkelstoffen erhalten wird.

Mit Übergehung der vielen Vorversuche, welche zur Lösung dieser Aufgabe dienten, soll auch hier wieder die fertige Methode geschildert werden. Das Prinzip derselben beruht auf der Verwertung eines festen, durchsichtigen Nährbodens, welcher auch bei Bruttemperatur seine feste Konsistenz behält. Die Vorteile dieser von mir in die Bakterienforschung eingeführten Methode der Reinkultur habe ich in einer früheren Publikation ausführlich auseinandergesetzt. Daß durch dieselbe die Lösung der gewiß nicht einfachen Aufgabe, die Tuberkelbazillen rein zu kultivieren, erreicht wurde, ist mir ein neuer Beweis für die Leistungsfähigkeit dieser Methode.

Serum von Rinder- oder Schafblut, welches möglichst rein gewonnen ist, wird in durch Wattepfropf verschlossene Reagensgläschen gefüllt und 6 Tage hindurch täglich 1 Stunde lang auf 58° C erwärmt. Durch dieses Verfahren gelingt es, wenn auch nicht immer, so doch in den meisten Fällen, das Serum vollkommen zu sterilisieren. Dann wird es auf 65° C mehrere Stunden hindurch und zwar so lange erwärmt, bis es eben erstarrt und fest geworden ist. Das Serum erscheint nach dieser Behandlung als eine bernsteingelbe, vollkommen durchscheinende oder nur schwach opaleszierende fest gallertartige Masse und darf, wenn es sich mehrere Tage lang in Bruttemperatur befindet, nicht die geringste Entwickelung von Bakterienkolonien zeigen. Geht die Erhitzung über 75° C hinaus oder dauert sie zu lange, dann wird das Serum undurchsichtig. Um eine große Fläche zur Anlage der Kulturen zu erhalten, läßt man das Serum bei einer möglichst geneigten Lage der Reagensgläser erstarren. Für solche Kulturen, welche

2*

der unmittelbaren mikroskopischen Untersuchung zugänglich gemacht werden sollen, wird das Serum in flachen Uhrgläschen oder in hohlen Glasklötzchen zum Erstarren gebracht.

Auf dieses erstarrte Blutserum, welches einen durchsichtigen, bei Bruttemperatur fest bleibenden Nährboden bildet, werden die tuberkulösen Substanzen und zwar in folgender Weise gebracht.

Der einfachste Fall, in welchem das Experiment fast ohne Ausnahme gelingt, ist gegeben, wenn ein soeben an Tuberkulose gestorbenes oder ein zu diesem Zwecke getötetes tuberkulöses Tier zur Verfügung steht. Zuerst wird die Haut mit kurz vorher ausgeglühten Instrumenten über Brust und Bauch zur Seite gelegt. Mit einer ebenfalls geglühten Schere und Pinzette werden alsdann die Rippen in der Mitte durchschnitten, die Vorderwand des Brustkorbes, ohne daß die Bauchhöhle dabei eröffnet wird, entfernt, so daß die Lungen zu einem großen Teil freigelegt sind. Die Instrumente sind nun nochmals mit anderen eben desinfizierten zu vertauschen, einzelne Tuberkelknötchen oder Partikelchen derselben von der Größe eines Hirsekornes mit der Schere schnell aus dem Lungengewebe herauszupräparieren und sofort mit einem kurz vorher ausgeglühten, in einen Glasstab eingeschmolzenen Platindraht in das Reagensglas auf die Fläche des erstarrten Blutserum zu übertragen. Selbstverständlich darf der Wattepfropf nur möglichst kurze Zeit gelüftet werden. In dieser Weise werden eine Anzahl Reagensgläser, etwa 5—10 an der Zahl, mit Tuberkulosesubstanz versehen, weil selbst bei der vorsichtigsten Manipulation nicht alle Gläser frei von zufälligen Verunreinigungen bleiben.

Lymphdrüsen, die in beginnender Verkäsung sich befinden, eignen sich ebenso gut zu diesem Experiment, wie Lungentuberkel; weniger gut dagegen der Eiter aus geschmolzenen Lymphdrüsen, welcher meistens nur sehr wenige oder gar keine Bazillen enthält.

Schwieriger ist die Kultur der Bazillen unmittelbar aus menschlichen tuberkulösen Organen, oder aus perlsüchtiger Lunge. Ich habe Objekte dieser Art, deren Entnahme aus dem Körper ich nicht selbst mit den vorher erwähnten Vorsichtsmaßregeln besorgen konnte, sorgfältig und wiederholt mit Sublimatlösung abgewaschen, dann die oberflächlichen Schichten mit geglühten Instrumenten abgetragen und die Impfsubstanz

aus einer Tiefe genommen, von der sich erwarten ließ, daß Fäulnisbakterien bis dahin noch nicht gedrungen sein konnten.

Die in der geschilderten Weise mit Tuberkelsubstanz versehenen Reagensgläschen kommen in den Brutapparat und müssen dauernd bei einer Temperatur von 37—38° C gehalten werden. In der 1. Woche ist keine merkliche Veränderung zu bemerken. Tritt eine solche ein und bilden sich schon in den ersten Tagen, etwa von der Impfsubstanz ausgehend oder gar entfernt von derselben schnell umsichgreifende Bakterienwucherungen, die sich gewöhnlich als weiße, graue oder gelbliche Tropfen, oft auch unter Verflüssigung des gelben Blutserum, zu erkennen geben, so handelt es sich um Verunreinigungen, und das Experiment ist mißglückt.

Die aus dem Wachstum der Tuberkelbazillen hervorgehenden Kulturen erscheinen dem unbewaffneten Auge zuerst in der 2. Woche nach der Aussaat, gewöhnlich erst nach dem 10. Tage, als sehr kleine Pünktchen und trocken aussehende Schüppchen, welche, je nachdem die Tuberkelmasse bei der Aussaat mehr oder weniger zerquetscht und durch reibende Bewegungen mit einer größeren Fläche des Nährbodens in Berührung gebracht wurde, das ausgelegte Tuberkelstückchen in geringerem oder weiterem Umkreise umlagern. Wenn sich nur sehr wenige Bazillen in dem Aussaatmaterial befanden, dann gelingt es kaum, die Bazillen aus dem Gewebe frei zu machen und unmittelbar auf den Nährboden zu bringen, in diesem Falle entwickeln sich ihre Kolonien im Inneren des ausgelegten Gewebsstückchens und man sieht, wenn dasselbe transparent genug [225] ist, z. B. in Stückchen, welche skrofulösen Drüsen entnommen sind, bei durchfallendem Licht dunklere, bei auffallendem Licht dagegen weißlich erscheinende Punkte auftreten. Mit Hilfe einer schwachen, ungefähr 30- bis 40 fachen Vergrößerung sind die Bazillenkolonien schon gegen Ende der 1. Woche wahrzunehmen. Sie erscheinen als sehr zierliche, spindelförmige und meistens S-förmige, aber auch in anderen ähnlichen Figuren gekrümmte Gebilde, welche, wenn sie am Deckglas ausgebreitet, gefärbt und mit starken Vergrößerungen untersucht werden, nur aus den bekannten äußerst feinen Bazillen bestehen. Bis zu einem gewissen Grade schreitet im Laufe von 3—4 Wochen das Wachstum dieser Kolonien fort, sie vergrößern sich zu platten, den Umfang eines Mohnkornes meistens nicht erreichenden, schuppenartigen Stückchen, welche

dem Nährboden lose aufliegen, niemals selbständig in denselben eindringen oder ihn verflüssigen. Die Kolonie der Bazillen bildet außerdem eine so kompakte Masse, daß das kleine Schüppchen von dem starren Blutserum mit einem Platindraht im Zusammenhang leicht abgehoben und nur unter Anwendung eines gewissen Druckes zerbröckelt werden kann. Das überaus langsame Wachstum, welches nur bei Bruttemperatur zu erreichen ist, die eigentümliche schuppenartige trockene und feste Beschaffenheit dieser Bazillenkolonien findet sich bei keiner anderen bis jetzt bekannten Bakterienart wieder, so daß eine Verwechselung der Kulturen von Tuberkelbazillen mit denjenigen anderer Bakterien unmöglich und schon bei nur geringer Übung nichts leichter ist, als zufällige Verunreinigungen der Kulturen sofort zu erkennen. Das Wachstum der Kolonien ist, wie gesagt, nach einigen Wochen beendigt und eine weitere Vergrößerung tritt wahrscheinlich aus dem Grunde nicht ein, weil die Bazillen jeder Eigenbewegung entbehren und nur durch den Wachstumsprozeß selbst auf dem Nährboden verschoben werden, was bei der langsamen Vermehrung der Bazillen natürlich nur in sehr geringen Dimensionen erfolgen kann. Um nun eine solche Kultur im Gange zu erhalten, muß sie einige Zeit nach der ersten Aussaat, ungefähr nach 10—14 Tagen auf einen neuen Nährboden übertragen werden. Dies geschieht so, daß einige Schüppchen mit dem geglühten Platindraht abgenommen und in ein frisches, mit sterilisiertem, erstarrtem Blutserum versehenes Reagensglas übertragen, daselbst auf dem Nährboden zerdrückt und möglichst ausgebreitet werden. Es entstehen dann in dem gleichen Zeitraum wieder schuppenartige, trockene Massen, welche zusammenfließen und je nach der Ausdehnung der Aussaat einen mehr oder weniger großen Teil der Blutserumfläche überziehen. In dieser Weise werden die Kulturen fortgesetzt.

Die Tuberkelbazillen lassen sich auch noch auf anderen Nährsubstraten kultivieren, wenn letztere ähnliche Eigenschaften wie das erstarrte Blutserum besitzen. So wachsen sie beispielsweise auf einer mit Agar-Agar bereiteten, bei Brutwärme hart bleibenden Gallerte, welche einen Zusatz von Fleischinfus und Pepton erhalten hat. Doch bilden sie auf diesem Nährboden nur unförmliche kleine Brocken, niemals so charakteristische Vegetationen, wie auf dem Blutserum.

Ursprünglich habe ich die Tuberkelbazillen nur aus den

Lungentuberkeln von Meerschweinchen kultiviert, die mit tuberkulösen Substanzen infiziert waren. Die aus verschiedenen Quellen abstammenden Kulturen hatten also eine Art Zwischenstufe, den Körper des Meerschweinchens, zu passieren. Hierbei hätte es aber, ebenso wie bei der Übertragung einer Kultur von einem Reagensglas in ein anderes, leicht zu Irrtümern kommen können, wenn zufällig andere Bakterien mit verimpft wurden oder wenn etwa bei den Versuchstieren, was gar nicht selten ist, spontane Tuberkulose auftritt. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, bedurfte es besonderer Maßregeln, welche sich aus den Beobachtungen über das Verhalten der diese Versuche am meisten gefährdenden spontanen Tuberkulose ergaben. Unter Hunderten von eben angekauften Meerschweinchen, welche gelegentlich anderer Versuche zur Sektion kamen, habe ich nicht ein einziges tuberkulöses gefunden. Die spontane Tuberkulose kam immer nur vereinzelt und niemals vor Ablauf von 3 bis 4 Monaten vor, nachdem die Tiere sich mit tuberkulös infizierten in dem nämlichen Raume befunden hatten. Bei Tieren, welche spontan tuberkulös erkrankt waren, fanden sich ausnahmslos die Bronchialdrüsen ungemein vergrößert und eitrig geschmolzen, meistens auch in der Lunge ein großer käsiger Herd mit weit vorgeschrittenem Zerfall im Zentrum, so daß es einige Male ganz wie in menschlichen Lungen zu echter Kavernenbildung gekommen war. Die Tuberkelentwickelung in den Unterleibsorganen war hinter derjenigen in den Lungen weit zurück. Die Schwellung der Bronchialdrüsen und der Beginn des Prozesses in den Atmungsorganen lassen keinen Zweifel darüber, daß die spontane Tuberkulose dieser Tiere eine Inhalationstuberkulose ist, welche aus der Aufnahme einiger weniger oder möglicherweise nur eines einzelnen Infektionskeimes entstanden ist und deswegen sehr langsam verläuft. Ganz anders verhält sich die Impftuberkulose. Die Impfstelle befand sich bei den Tieren am Bauch, in der Nähe der Inguinaldrüsen. Diese schwollen auch zuerst an und gaben damit ein frühes und untrügliches Kennzeichen für das Gelingen der Impfung. Die Tuberkulose verlief, weil von vornherein eine größere Menge des Infektionsstoffes einverleibt wurde, unvergleichlich schneller als die spontane Tuberkulose, und bei der Sektion dieser Tiere wurden die Milz und Leber stärker tuberkulös verändert gefunden, als die Lunge. Es ist deswegen durchaus nicht schwierig, die spontane Tuberkulose von der Impftuberkulose bei den

Versuchstieren zu unterscheiden. Mit Berücksichtigung aller dieser Verhältnisse ließ sich wohl annehmen, daß, wenn mehrere eben angekaufte Meerschweinchen in gleicher Weise und mit dem gleichen Material geimpft und von anderen Tieren getrennt in einem besonderen Käfig gehalten wurden, und dann sämtlich gleichzeitig und schon nach kurzer Frist in der geschilderten, für Impftuberkulose charakteristischen Weise erkrankten, daß dann die Entstehung der Tuberkulose nur auf die Wirkung der verimpften Substanz zurückzuführen ist.

In der angedeuteten Weise wurde denn auch verfahren und unter allen Kautelen (vorhergehende Desinfektion der Impfstelle, Benutzung von kurz vorher geglühten Instrumenten) mit der auf ihre Virulenz zu prüfenden Substanz jedesmal 4 bis 6 Meerschweinchen geimpft. Der Erfolg war ein durchweg gleichmäßiger; bei sämtlichen Tieren, welche mit frischen tuberkelbazillenhaltigen Massen geimpft wurden, war die kleine Impfwunde fast immer schon am folgenden Tage verklebt, sie blieb etwa 8 Tage lang unverändert, dann bildete sich ein Knötchen, welches sich entweder vergrößerte ohne aufzubrechen oder, was meistens der Fall war, sich in ein flaches trockenes Geschwür verwandelte. Schon nach 2 Wochen waren die auf der Seite der Impfwunde gelegenen Leistendrüsen, bisweilen auch die Achseldrüsen, bis zu Erbsengröße geschwollen. Von da ab magerten die Tiere schnell ab und starben nach 4 bis 6 Wochen oder wurden, um jede Kombination mit etwa später eintretender spontaner Tuberkulose auszuschließen, getötet. In den Organen aller dieser Tiere, und zwar vorzugsweise in der Milz und Leber, fanden sich die bei Meerschweinchen so sehr charakteristischen, bekannten tuberkulösen Veränderungen. Daß in der Tat bei dieser Versuchsanordnung die Infektion der Meerschweinchen nur durch die verimpften Substanzen bewirkt wurde, geht auch noch daraus hervor, daß [226] in mehreren Versuchsreihen mit Impfung einer skrofulösen Drüse, fungöser Massen von einem Gelenk, in welchen beiden Fällen keine Tuberkelbazillen aufgefunden werden konnten, ferner nach Verimpfung von Lungentuberkeln eines Affen, welche 2 Monate lang trocken und mit eben solchen, welche 1 Monat lang in Alkohol aufbewahrt gewesen waren, auch nicht ein einziges von den geimpften Tieren erkrankte, während die mit bazillenhaltigen Massen geimpften ausnahmslos 4 Wochen nach der Impfung schon hochgradig tuberkulös waren.

Von solchen Meerschweinchen, welche durch Impfung mit Tuberkeln aus der Affenlunge, mit Miliartuberkeln aus Gehirn und Lunge vom Menschen, mit käsigen Massen aus phthisischer Lunge, mit Knoten aus den Lungen und vom Peritoneum perlsüchtiger Rinder infiziert waren, wurden nun in der früher geschilderten Weise Kulturen der Tuberkelbazillen ausgeführt. Es stellte sich heraus, daß ebenso wie das Krankheitsbild, welches die aufgezählten verschiedenen Substanzen beim Meerschweinchen hervorrufen, immer das gleiche ist, so auch die erhaltenen Bazillenkulturen sich nicht im geringsten voneinander unterscheiden. Im ganzen wurden 15 solcher Reinkulturen von Tuberkelbazillen gemacht, und zwar 4 von Meerschweinchen, welche mit Affentuberkulose infiziert waren, 4 von mit Perlsucht, 7 von mit menschlichen tuberkulösen Massen infizierten Meerschweinchen.

Um aber auch jeden Einwand auszuschließen, daß durch die vorhergehende Verimpfung der tuberkulösen Massen auf Meerschweinchen eine Änderung in der Natur der Bazillen, möglicherweise ein Gleichwerden der bis dahin verschiedenen Organismen bewirkt sei, wurde versucht, die Tuberkelbazillen unmittelbar aus den spontan tuberkulös erkrankten Organen von Menschen und Tieren zu kultivieren.

Dieser Versuch gelang mehrfach, und es wurden Reinkulturen erhalten aus 2 menschlichen Lungen mit Miliartuberkeln, aus einer ebensolchen mit käsiger Pneumonie, 2 mal aus dem Inhalt von kleinen Kavernen phthisischer Lungen, 1 mal aus verkästen Mesenterialdrüsen und 2 mal aus frisch exstirpierten skrofulösen Drüsen, ferner 2 mal aus perlsüchtiger Rinderlunge und 3 mal aus den Lungen von spontan an Tuberkulose erkrankten Meerschweinchen. Auch diese Kulturen glichen einander vollkommen und ebenso denen, welche auf dem Umwege der Verimpfung auf Meerschweinchen erhalten waren, so daß an der Identität der bei den verschiedenen tuberkulösen Prozessen vorkommenden Bazillen nicht gezweifelt werden kann.

In bezug auf diese Reinkulturen habe ich noch zu erwähnen, daß Klebs, Schüller und Toussaint ebenfalls Mikroorganismen aus tuberkulösen Massen gezüchtet haben. Alle drei Forscher fanden, daß die Kulturflüssigkeiten nach der Infektion mit Tuberkelstoff schon nach 2—3 Tagen sich trübten und zahlreiche Bakterien enthielten. Bei den Versuchen von

Klebs traten schnell bewegliche kleine Stäbchen auf, Schüller und Toussaint erhielten Mikrokokken. Ich habe mich wiederholt davon überzeugt, daß die Tuberkelbazillen in Flüssigkeiten nur sehr kümmerlich wachsen, dieselben auch niemals trübe machen, weil sie ganz unbeweglich sind, und wenn ein Wachstum stattfindet, dies sich erst im Verlaufe von 3—4 Wochen zu erkennen gibt. Die genannten Forscher müssen es daher mit anderen Organismen als mit den Tuberkelbazillen zu tun gehabt haben.

Bis dahin war durch meine Untersuchungen also festgestellt, daß das Vorkommen von charakteristischen Bazillen regelmäßig mit Tuberkulose verknüpft ist, und daß diese Bazillen sich aus tuberkulösen Organen gewinnen und in Reinkulturen isolieren lassen. Es blieb nunmehr noch die wichtige Frage zu beantworten, ob die isolierten Bazillen, wenn sie dem Tierkörper wieder einverleibt werden, den Krankheitsprozeß der Tuberkulose auch wieder zu erzeugen vermögen.

Um bei der Lösung dieser Frage, in welcher der Schwerpunkt der ganzen Untersuchung über das Tuberkelvirus liegt, jeden Irrtum auszuschließen, wurden möglichst verschiedene Reihen von Experimenten angestellt, welche wegen der Bedeutung der Sache einzeln aufgezählt werden sollen.

Zunächst wurden Versuche mit einfacher Verimpfung der Bazillen in der früher geschilderten Weise angestellt.

1. Versuch. Von 6 eben angekauften und in einem und demselben Käfig gehaltenen Meerschweinchen wurden 4 am Bauch mit Bazillenkultur geimpft, welche aus menschlichen Lungen mit Miliartuberkeln gewonnen und 54 Tage lang in 5 Umzüchtungen kultiviert waren. 2 Tiere blieben ungeimpft. Bei den geimpften Tieren schwollen nach 14 Tagen die Inguinaldrüsen, die Impfstellen verwandelten sich in ein Geschwür und die Tiere magerten ab. Nach 32 Tagen starb 1 der geimpften Tiere. Nach 35 Tagen wurden die übrigen getötet. Die geimpften Meerschweinchen, sowohl das spontan gestorbene, als die 3 getöteten, wiesen hochgradige Tuberkulose der Milz, Leber und Lungen auf; die Inguinaldrüsen waren stark geschwollen und verkäst, die Bronchialdrüsen wenig geschwollen. Die beiden nicht geimpften Tiere zeigten keine Spur von Tuberkulose in den Lungen, der Leber oder Milz.

2. Versuch. Von 8 Meerschweinchen wurden 6 mit Bazillenkultur geimpft, welche aus der tuberkulösen Lunge

eines Affen abstammend 95 Tage lang in 8 Umzüchtungen kultiviert war. 2 Tiere blieben zur Kontrolle ungeimpft. Der Verlauf war genau derselbe wie im 1. Versuche. Die 6 geimpften Tiere wurden bei der Sektion hochgradig tuberkulös, die beiden ungeimpften gesund gefunden, als sie nach 32 Tagen getötet wurden.

3. Versuch. Von 6 Meerschweinchen wurden 5 mit Kultur geimpft, die von perlsüchtiger Lunge herrührte, 72 Tage alt und 6mal umgezüchtet war. Die 5 geimpften Tiere zeigten sich, als nach 34 Tagen sämtliche Tiere getötet wurden, tuberkulös, das ungeimpfte gesund.

4. Versuch. Eine Anzahl Tiere (Mäuse, Ratten, Igel, 1 Hamster, Tauben, Frösche), über deren Empfänglichkeit für Tuberkulose noch nichts bekannt ist, wurden mit Kultur geimpft, welche von tuberkulöser Lunge eines Affen gewonnen und 113 Tage lang außerhalb des Tierkörpers fortgezüchtet war. 4 Feldmäuse, welche 53 Tage nach der Impfung getötet wurden, hatten zahlreiche Tuberkelknötchen in der Milz, Leber und Lunge, ebenso verhielt sich ein gleichfalls 53 Tage nach der Impfung getöteter Hamster.

In diesen 4 ersten Versuchsreihen hatte die Verimpfung von Bazillenkulturen am Bauche der Versuchstiere also eine ganz genau ebenso verlaufende Impftuberkulose hervorgebracht, wie wenn frische tuberkulöse Substanzen verimpft gewesen wären.

In den nächstfolgenden Versuchen wurde die Impfsubstanz in die vordere Augenkammer von Kaninchen gebracht, um zu erfahren, ob auch bei dem so modifizierten Impfverfahren das künstlich kultivierte Tuberkulosevirus denselben Effekt haben würde, wie das natürliche.

5. Versuch. 3 Kaninchen erhielten ein kleines Bröckchen einer Kultur (von käsiger Pneumonie menschlicher Lungen abstammend und 89 Tage lang fortgezüchtet) in die vordere Augenkammer. Es entwickelte sich schon nach wenigen Tagen eine intensive Iritis, die Hornhaut wurde bald trübe und gelbgrau gefärbt. Die Tiere magerten sehr schnell ab, wurden nach 25 Tagen getötet und ihre Lungen von zahllosen Tuberkelknötchen durchsetzt gefunden [227].

6. Versuch. Von 3 Kaninchen erhält eines eine Injektion von reinem Blutserum in die vordere Augenkammer, die beiden anderen eine Injektion mit dem nämlichen Blutserum, mit

welchem aber einige Bröckchen von einer Kultur (aus Perlsuchtlungen abstammend und 91 Tage lang fortgezüchtet) verrieben sind. Bei den beiden letzten Kaninchen traten dieselben Erscheinungen wie im vorigen Versuch ein. Schnell verlaufende Iritis und Trübung der Kornea. Nach 28 Tagen werden die Tiere getötet. Das erste mit reinem Blutserum injizierte Kaninchen ist vollkommen gesund, die Lungen der beiden anderen Tiere sind mit unzähligen Tuberkelknötchen gleichsam überschüttet.

7. Versuch. Von 4 Kaninchen erhält das erste reines Blutserum in die vordere Augenkammer, dem zweiten wird die Kanüle der Spritze, welche Blutserum mit Zusatz von Bazillenkultur (von Affentuberkulose abstammend, 132 Tage lang fortgezüchtet) enthält, in die vordere Augenkammer geführt, der Stempel aber nicht bewegt, so daß nur eine minimale Menge der Flüssigkeit in den Humor aq. gelangen kann. Dem 3. und 4. Kaninchen werden von dem mit der Bazillenkultur versetzten Blutserum mehrere Tropfen in die vordere Augenkammer injiziert. Bei den beiden letzten Tieren entwickelt sich wieder Iritis, Panophthalmitis und es folgt sehr schnelle Abmagerung.

Bei dem 2. Kaninchen dagegen bleibt das Auge anfangs unverändert, aber im Verlauf der 2. Woche entstehen einzelne weißgelbliche Knötchen auf der Iris in der Nähe der Einstichstelle und es entwickelt sich von da ausgehend eine regelrechte Iristuberkulose. Auf der Iris entstehen immer neue Knötchen, sie faltet sich, allmählich trübt sich dann die Kornea und die weiteren Veränderungen entziehen sich der Beobachtung. Nach 30 Tagen werden diese 4 Tiere getötet. Das 1. ist vollkommen gesund, beim 2. finden sich außer den erwähnten Veränderungen am Auge, die Lymphdrüsen am Kiefer und neben der Ohrwurzel geschwollen und von gelbweißen Herden durchsetzt, die Lungen und übrigen Organe sind noch frei von Tuberkulose. Die beiden letzten Kaninchen haben wieder unzählige Tuberkeln in den Lungen.

8. Versuch. 6 Kaninchen werden mit Kultur, welche von menschlicher Lunge mit Miliartuberkeln abstammt und 105 Tage lang fortgezüchtet ist, in derselben Weise wie im vorhergehenden Versuch, das zweite Tier nur durch Einstich in die vordere Augenkammer ohne Injektion, infiziert. Es entwickelt sich bei allen 6 Tieren Iristuberkulose, bei einigen auch

eine über die Nachbarschaft der Impfstelle sich langsam ausbreitende Infiltration der Konjunktiva mit Tuberkelknötchen.

Das Resultat dieser Versuche mit Impfung in die vordere Augenkammer war, wenn möglichst geringe Mengen von Tuberkelbazillen eingeführt wurden, ein ganz dem von Cohnheim, Salomonsen und Baumgarten erhaltenen entsprechendes.

Ich begnügte mich damit aber noch nicht, sondern stellte noch fernere Versuche an mit Injektion der Bazillenkulturen in die Bauchhöhle oder direkt in den Blutstrom und suchte schließlich auch noch solche Tiere, deren Infektion mit Tuberkulose nicht leicht gelingt, durch den künstlich gezüchteten Infektionsstoff tuberkulös zu machen.

9. Versuch. Von 12 Meerschweinchen erhielten 10 Blutserum, welches mit Bazillenkultur (von Affentuberkulose abstammend und 142 Tage gezüchtet) versetzt war, in die Bauchhöhle injiziert. Dem 11. wurde reines Blutserum in die Bauchhöhle injiziert und das 12., welches eine ganz frische, bedeutende Bißwunde am Bauche hatte, blieb ohne Einspritzung.

Von den Tieren, welche die Injektion erhalten hatten, starben je eins nach 10, 13, 16, 17, 18 Tagen. Die übrigen wurden am 25. Tage nebst den Kontrolltieren getötet. Bei den zuerst gestorbenen war das große Netz stark verdickt, zusammengeballt und mit einer derben gelblichweißen Masse infiltriert. Unter dem Mikroskop stellte sich diese Masse als aus zahllosen Tuberkelbazillen bestehend heraus, welche fast sämtlich mit sehr deutlichen Sporen versehen waren. Die später gestorbenen resp. getöteten Tiere dieser Reihe hatten, außer der Infiltration des Netzes, bereits Tuberkeleruptionen in Milz und Leber. Die Kontrolltiere wurden vollkommen gesund befunden.

10. Versuch. Eine Anzahl weißer Ratten war 2 Monate lang fast ausschließlich mit den Leichen tuberkulöser Tiere gefüttert. Von Zeit zu Zeit wurde eine Ratte getötet und untersucht. Einige Male wurden einzelne kleine graue Knötchen in den Lungen dieser Tiere gefunden, die meisten waren ganz gesund geblieben. Auch einfache Impfungen mit tuberkulösen Substanzen und mit Kulturen aus denselben hatten keinen Effekt bei diesen Tieren gehabt, obwohl sie wiederholt versucht wurden. Nachdem die Fütterung mit tuberkulösen Massen mehrere Wochen aufgehört hatte, erhielten 5 von diesen Ratten eine Injektion mit Bazillenkultur (von Affentuberkulose und 142 Tage gezüchtet) in die Bauchhöhle. 5 Wochen später

wurden dieselben getötet und in den Lungen, sowie in der stark vergrößerten Milz dieser Tiere zahllose Tuberkelknötchen gefunden. Dieser Versuch ist nicht rein, weil die Fütterung mit tuberkulösen Massen vorhergegangen war, aber ich erwähne ihn deshalb, weil es gelungen war, bei Ratten, welche allen Infektionsstoffen gegenüber sich mindestens ebenso resistent verhalten wie Hunde, durch die Injektion der Bazillenkulturen eine regelrechte Tuberkulose zu erzeugen.

11. Versuch. Von 12 Kaninchen erhielten zwei $^1/_2$ ccm reinen Blutserums in die Ohrvene injiziert. 4 Kaninchen erhielten in derselben Weise Blutserum mit Kultur (von Affentuberkulose abstammend und 178 Tage fortgezüchtet), 3 Kaninchen Blutserum mit Kultur (aus menschlicher phthisischer Lunge abstammend und 103 Tage fortgezüchtet) und die 3 letzten Blutserum mit Kultur (von Perlsuchtlungen abstammend und 121 Tage lang gezüchtet). Für jede dieser Gruppen wurde eine besondere Spritze benutzt. Die beiden ersten Kaninchen blieben munter und kräftig, alle übrigen magerten rapide ab und fingen schon in der zweiten Woche an schwer zu atmen. Nach 18 Tagen stirbt das 1. Tier (Einspritzung mit kulturphthisischer Lunge), nach 19 Tagen das 2. und 3. (beide hatten Einspritzungen mit Kultur von Affentuberkulose erhalten), nach 21 Tagen das 4. (Einspritzung mit Kultur von Perlsucht), nach 25 Tagen das 5. (mit Kultur von Phthisis infiziert), nach 26 und 27 Tagen das 6. und 7. (mit Kultur von Affentuberkulose infiziert), am 30. und 31. Tage 2 weitere Tiere. Das letzte und die beiden Kontrolltiere wurden am 38. Tage nach der Injektion getötet.

In dem Verhalten der Lunge und der übrigen Organe der mit verschiedenen Kulturen infizierten Tiere konnte kein Unterschied wahrgenommen werden. Bei sämtlichen Tieren fanden sich zahllose Miliartuberkel in den Lungen. Auch die Leber und die Milz von allen diesen Tieren enthielten außerordentlich viele Tuberkel, doch waren dieselben bei den zuerst gestorbenen nur mikroskopisch klein; bei den später gestorbenen hatten sie sich schon so weit entwickelt, daß sie makroskopisch sichtbar wurden und bei einem Kaninchen zeigten sich auch im Netz, im Zwerchfell und im Mesenterium viele mit bloßem Auge erkennbare Miliartuberkel. Die beiden Kontrolltiere wurden bei der Sektion ohne jede Tuberkelablagerung in irgend einem Organ gefunden.

12. Versuch. 2 ausgewachsene kräftige Katzen erhielten [228] eine Injektion in die Bauchhöhle mit Blutserum, welches mit Kultur (von Affentuberkulose erhalten und 162 Tage lang fortgezüchtet) verrieben war. Die eine starb nach 19 Tagen. Das Netz war mit einer derben weißlichen Masse infiltriert und stellenweise über 1 cm dick. Der seröse Überzug der Därme und das Peritoneum hatten ihren Glanz verloren, die Milz war stark vergrößert. Die Infiltration des Netzes bestand ebenso wie bei den Meerschweinchen, welche eine Injektion mit Bazillenkultur in die Bauchhöhle erhalten hatten, aus dichten, größtenteils in Zellen eingebetteten Massen von Tuberkelbazillen. Zu einer makroskopisch erkennbaren Tuberkeleruption war es noch nicht gekommen; aber mikroskopisch ließen sich zahllose Tuberkel in Lunge, Leber und Milz nachweisen. Die 2. Katze wurde nach 43 Tagen getötet und es fanden sich bei derselben sehr zahlreiche hirsekorngroße Tuberkelknötchen in den Lungen, Milz und Netz, verhältnismäßig wenige in der Leber.

13. Versuch. Einer mehrere Jahre alten Hündin wurden 2 ccm Blutserum, welchem Kultur (von menschlicher Miliartuberkulose abstammend und 94 Tage fortgezüchtet) beigemengt war, in die Bauchhöhle injiziert. In den ersten beiden Wochen nach der Injektion war an dem Tiere keine Veränderung zu bemerken, dann verlor es an Munterkeit, fraß weniger und vom Ende der 3. Woche an zeigte sich eine deutliche Auftreibung des Leibes. Zu Anfang der 5. Woche wurde es getötet. In der Bauchhöhle befand sich ein ziemlich reichlicher Erguß einer klaren, schwachgelblichen Flüssigkeit. Das Netz, Mesenterium und Mutterbänder waren mit sehr vielen Tuberkelknötchen besetzt, ebenso die Oberfläche des Darmes und der Blase. Die vergrößerte Milz, die Leber und Lungen enthielten zahllose Miliartuberkel. Von den Injektionsstellen war nichts mehr zu erkennen und nirgends eine Spur von käsigem Eiter.

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, daß die zu allen diesen Versuchen benutzten Spritzen vor jedem Gebrauch durch einstündiges Erhitzen auf 160—170° C sicher desinfiziert waren.

Vielfach wurden die Tuberkelknötchen, welche sowohl durch Impfung als durch Injektion mit den Bazillenkulturen erhalten waren, mikroskopisch untersucht und vollkommen identisch gefunden mit den gewöhnlichen spontan oder nach Impfung mit tuberkulösen Massen bei diesen Tieren entstandenen Tuberkeln. Sie hatten ganz dieselbe Anordnung der

zelligen Elemente und waren auch vielfach mit Riesenzellen versehen, welche ebenso wie diejenigen der spontanen Tuberkelbazillen einschlossen. Ferner wurden aus den Tuberkeln, welche vermittels der Bazillenkulturen erhalten waren, von neuem die Bazillen in Reinkulturen isoliert und mit diesen sowohl als mit den Tuberkeln Impfversuche angestellt, welche ganz dasselbe Resultat wie Impfungen mit menschlichen Tuberkeln oder Perlsuchtlunge ergaben. Also auch in dieser Beziehung verhielten sich die durch Infektion mit Kulturen erhaltenen Tuberkel wie die natürlich vorkommenden.

Blickt man auf diese Versuche zurück, so ergibt sich, daß eine nicht geringe Zahl von Versuchstieren, denen die Bazillenkulturen in sehr verschiedener Weise, nämlich durch einfache Impfung in das subkutane Zellgewebe, durch Injektion in die Bauchhöhle oder in die vordere Augenkammer, oder direkt in den Blutstrom beigebracht waren, ohne nur eine Ausnahme tuberkulös geworden waren und zwar hatten sich bei ihnen nicht etwa einzelne Knötchen gebildet, sondern es entsprach die außerordentliche Menge der Tuberkel der großen Zahl der eingeführten Infektionskeime. An anderen Tieren war es gelungen durch Impfung möglichst geringer Mengen von Bazillen in die vordere Augenkammer ganz dieselbe tuberkulöse Iritis zu erzeugen, wie sie in den bekannten für die Frage der Impftuberkulose ausschlaggebenden Versuchen von Cohnheim, Salomonsen und Baumgarten nur durch echte tuberkulöse Substanz erhalten war.

Eine Verwechselung mit spontaner Tuberkulose oder eine zufällige unbeabsichtigte Infektion der Versuchstiere mit Tuberkelvirus ist in diesen Experimenten aus folgenden Gründen ausgeschlossen. 1. Kann weder die spontane Tuberkulose noch eine zufällige Infektion in einem so kurzen Zeitraum diese massenhafte Eruption von Tuberkeln veranlassen. 2. Blieben die Kontrolltiere, welche genau in derselben Weise wie die infizierten Tiere behandelt wurden, nur mit dem einzigen Unterschied, daß sie keine Bazillenkultur erhielten, gesund. 3. Kam bei zahlreichen zu anderen Substanzen geimpften und injizierten Meerschweinchen und Kaninchen niemals dieses typische Bild von Miliartuberkulose vor, welches nur dann entstehen kann, wenn der Körper auf einmal mit einer großen Menge von Infektionskeimen gewissermaßen überschüttet wird.

Alle diese Tatsachen zusammengenommen berechtigen zu

dem Ausspruch, daß die in den tuberkulösen Substanzen vorkommenden Bazillen nicht nur Begleiter des tuberkulösen Prozesses, sondern die Ursache desselben sind, und daß wir in den Bazillen das eigentliche Tuberkelvirus vor uns haben.

Damit ist auch die Möglichkeit gegeben, die Grenzen der unter Tuberkulose zu verstehenden Krankheit zu ziehen, was bisher nicht mit Sicherheit geschehen konnte. Es fehlte an einem bestimmten Kriterium für die Tuberkulose, und der eine rechnete dazu Miliartuberkulose, Phthisis, Skrofulose, Perlsucht usw., ein anderer hielt vielleicht mit ebenso viel Recht alle diese Krankheitsprozesse für different. In Zukunft wird es nicht schwierig sein zu entscheiden, was tuberkulös und was nicht tuberkulös ist. Nicht der eigentümliche Bau des Tuberkels, nicht seine Gefäßlosigkeit, nicht das Vorhandensein von Riesenzellen wird den Ausschlag geben, sondern der Nachweis der Tuberkelbazillen, sei es im Gewebe durch Farbenreaktion, sei es durch Kultur auf erstarrtem Blutserum. Dies Kriterium als das maßgebende angenommen, müssen nach meinen Untersuchungen Miliartuberkulose, käsige Pneumonie, käsige Bronchitis, Darm- und Drüsentuberkulose, Perlsucht des Rindes, spontane und Impftuberkulose bei Tieren für identisch erklärt werden. Über Skrofulose und fungöse Gelenkaffektionen sind meine Untersuchungen zu wenig zahlreich, um ein Urteil zu ermöglichen. Jedenfalls gehört ein großer Teil der skrofulösen Drüsen- und Gelenkleiden zur echten Tuberkulose. Vielleicht sind sie ganz mit der Tuberkulose zu vereinigen. Der Nachweis von Tuberkelbazillen in den verkästen Drüsen eines Schweines, in den Tuberkelknötchen eines Huhnes läßt vermuten, daß die Tuberkulose auch unter den Haustieren eine größere Verbreitung hat, als gemeinhin angenommen wird und es ist sehr wünschenswert, auch nach dieser Richtung hin das Verbreitungsgebiet der Tuberkulose genau kennen zu lernen.

Nachdem die parasitische Natur der Tuberkulose somit festgestellt ist, müssen zur Vervollständigung der Ätiologie noch die Fragen beantwortet werden, woher die Parasiten stammen und wie sie in den Körper gelangen.

In bezug auf die erste Frage ist es notwendig zu entscheiden, ob der Infektionsstoff nur unter Verhältnissen, wie sie im tierischen Körper gegeben sind, sich entwickeln, oder ob er, wie z. B. die Milzbrandbazillen auch unabhängig vom tierischen

Organismus an irgend welchen Stellen in der freien Natur seinen Entwickelungsgang durchmachen kann [229].

Es ergab sich nun in mehreren Versuchen, daß die Tuberkelbazillen nur bei Temperaturen zwischen 30 und 41° C wachsen. Unter 30° fand ebenso wie bei 42° innerhalb 3 Wochen nicht das geringste Wachstum statt, während beispielsweise Milzbrandbazillen noch bei 20° und zwischen 42° und 43° C kräftig wachsen. Schon auf Grund dieser einen Tatsache kann die aufgestellte Frage entschieden werden. Im gemäßigten Klima ist außerhalb des Tierkörpers keine Gelegenheit für eine mindestens 2 Wochen anhaltende gleichmäßige Temperatur von über 30° C geboten. Es folgt daraus, daß die Tuberkelbazillen in ihrem Entwickelungsgang lediglich auf den tierischen Organismus angewiesen, also nicht gelegentliche, sondern echte Parasiten sind, und nur aus dem tierischen Organismus stammen können.

Auch die zweite Frage, wie die Parasiten in den Körper gelangen, ist zu beantworten. Die weit überwiegende Mehrzahl aller Fälle von Tuberkulose nimmt ihren Anfang in den Respirationswegen und der Infektionsstoff macht sich zuerst in den Lungen oder in den Bronchialdrüsen bemerklich. Es ist also hiernach sehr wahrscheinlich, daß die Tuberkelbazillen gewöhnlich mit der Atemluft, an Staubpartikelchen haftend, eingeatmet werden. Über die Art und Weise, wie dieselben in die Luft kommen, kann man wohl nicht in Zweifel sein, wenn man erwägt, in welchen Unmassen die im Kaverneninhalt vorhandenen Tuberkelbazillen von Phthisikern mit dem Sputum ausgeworfen und überall hin verschleppt werden.

Um über das Vorkommen der Tuberkelbazillen im phthisischen Sputum eine Anschauung zu gewinnen, habe ich wiederholt die Sputa von einer großen Reihe von Phthisikern untersucht und gefunden, daß in manchen derselben keine, aber ungefähr in der Hälfte der Fälle ganz außerordentlich zahlreiche Bazillen, darunter auch sporenhaltige, vorhanden waren. Nur beiläufig sei bemerkt, daß in einer Anzahl Proben von Sputum nicht phthisisch Kranker die Tuberkelbazillen niemals gefunden wurden. Mit solchem frischen bazillenhaltigen Sputum geimpfte Tiere wurden ebenso sicher tuberkulös, als wie nach Impfung mit Miliartuberkeln.

Aber auch nach dem Eintrocknen verloren derartige infektiöse Sputa ihre Virulenz nicht. So wurden 4 Meerschweinchen durch Impfung mit 2 Wochen altem, trockenem Sputum,

ferner 4 Meerschweinchen durch Impfung mit 4 Wochen lang trocken aufbewahrtem Sputum und weitere 4 Meerschweinchen durch 8 Wochen hindurch trocken gehaltenes Sputum ganz in derselben Weise tuberkulös, wie nach Infektion mit frischem Material. Demnach läßt sich wohl annehmen, daß das am Boden, Kleidern usw. eingetrocknete phthisische Sputum längere Zeit seine Virulenz bewahrt und, wenn es verstäubt in die Lungen gelangt, daselbst Tuberkulose erzeugen kann. Vermutlich wird die Haltbarkeit der Virulenz von der Sporenbildung der Tuberkelbazillen abhängen und es ist in dieser Beziehung wohl zu berücksichtigen, daß die Sporenbildung, wie wir an einigen Beispielen gesehen haben, bereits im tierischen Organismus selbst und nicht wie bei den Milzbrandbazillen außerhalb desselben vor sich geht.

Auf die Verhältnisse der erworbenen oder ererbten Disposition, welche in der Ätiologie der Tuberkulose unzweifelhaft eine bedeutende Rolle spielen, jetzt schon eingehen zu wollen, würde zu sehr in das Gebiet der Hypothese führen. Nach dieser Richtung hin bedarf es noch eingehender Untersuchungen, ehe ein Urteil gestattet ist. Nur auf einen Punkt, welcher zur Erklärung mancher rätselhafter Erscheinungen dienen kann, möchte ich aufmerksam machen; das ist das überaus langsame Wachstum der Tuberkelbazillen. Dasselbe bewirkt höchst wahrscheinlich, daß die Bazillen nicht, wie beispielsweise die ungemein schnell wachsenden Milzbrandbazillen, von jeder beliebigen kleinen Verletzung des Körpers aus zu infizieren vermögen. Wenn man ein Tier mit Sicherheit tuberkulös machen will, dann muß der Infektionsstoff in das subkutane Gewebe, in die Bauchhöhle, in die vordere Augenkammer, kurz an einen Ort gebracht werden, wo die Bazillen Gelegenheit haben, sich in geschützter Lage vermehren und Fuß fassen zu können. Infektionen von flachen Hautwunden aus, welche nicht in das subkutane Gewebe dringen, oder von der Kornea gelingen nur ausnahmsweise. Die Bazillen werden wieder eliminiert, ehe sie sich einnisten können.

Hieraus erklärt sich, weshalb die Sektionen von tuberkulösen Leichen nicht zur Infektion führen, auch wenn kleine Schnittwunden an den Händen mit tuberkulösen Massen in Berührung kommen. Kleine schwache Hautschnitte sind eben keine für das Eindringen der Bazillen geeigneten Impfwunden. Ähnliche Bedingungen werden sich auch für das

Haften der in die Lungen geratenen Bazillen geltend machen. Es werden wahrscheinlich besondere, das Einnisten der Bazillen begünstigende Momente, wie stagnierendes Sekret, Entblößung der Schleimhaut vom schützenden Epithel usw., zu Hilfe kommen müssen, um die Infektion zu ermöglichen. Es wäre sonst kaum zu verstehen, daß die Tuberkulose, mit der wohl jeder Mensch, namentlich an dicht bevölkerten Orten, mehr oder weniger in Berührung kommt, nicht noch häufiger infiziert, als es in Wirklichkeit geschieht.

Fragen wir nun danach, welche weitere Bedeutung den bei der Untersuchung der Tuberkulose erhaltenen Resultaten zukommt, so ist es zunächst als ein Gewinn für die Wissenschaft anzusehen, daß es zum ersten Male gelungen ist, den vollen Beweis für die parasitische Natur einer menschlichen Infektionskrankheit, und zwar der wichtigsten von allen vollständig zu liefern. Bisher war dieser Beweis nur für Milzbrand erbracht, während von einer Anzahl den Menschen betreffenden Infektionskrankheiten z. B. von Rekurrens, von den Wundinfektionskrankheiten, Lepra, Gonorrhöe nur das gleichzeitige Vorkommen der Parasiten mit dem pathologischen Prozeß bekannt war, ohne daß das ursächliche Verhältnis zwischen diesen beiden erwiesen werden konnte. Es läßt sich erwarten, daß die Aufklärungen, welche über die Ätiologie der Tuberkulose gewonnen sind, auch für die Beurteilung der übrigen Infektionskrankheiten neue Gesichtspunkte ergeben, und daß die Untersuchungsmethoden, welche sich bei der Erforschung der Tuberlose-Ätiologie bewährt haben, auch bei der Bearbeitung anderer Infektionskrankheiten von Nutzen sein werden. Ganz besonders möchte dies letztere für Untersuchungen über diejenigen Krankheiten gelten, welche wie Syphilis und Rotz mit der Tuberkulose am nächsten verwandt sind und mit ihr zusammen die Gruppe der Infektions-Geschwulstkrankheiten bilden.

Inwieweit die Pathologie und Chirurgie die Kenntnisse über die Eigenschaften der Tuberkuloseparasiten verwerten können, ob beispielsweise der Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum zu diagnostischen Zwecken benutzt werden kann, ob die sichere Bestimmung mancher lokal-tuberkulöser Affektionen auf die chirurgische Behandlung derselben von Einfluß sein wird. und ob nicht möglicherweise auch die Therapie aus weiteren Erfahrungen über die Lebensbedingungen der Tuberkelbazillen Nutzen ziehen kann, das alles zu beurteilen, ist nicht meine Aufgabe.

Meine Untersuchungen habe ich im Interesse der Gesundheitspflege vorgenommen, und dieser wird auch, wie ich hoffe, der größte Nutzen daraus erwachsen [230].

Bisher war man gewöhnt, die Tuberkulose als den Ausdruck des sozialen Elends anzusehen, und hoffte von dessen Besserung auch eine Abnahme dieser Krankheit. Eigentliche gegen die Tuberkulose selbst gerichtete Maßnahmen kennt deswegen die Gesundheitspflege noch nicht. Aber in Zukunft wird man es im Kampf gegen diese schreckliche Plage des Menschengeschlechts nicht mehr mit einem unbestimmten Etwas, sondern mit einem faßbaren Parasiten zu tun haben, dessen Lebensbedingungen zum größten Teil bekannt sind und noch weiter erforscht werden können. Der Umstand, daß dieser Parasit nur im tierischen Körper seine Existenzbedingungen findet und nicht, wie die Milzbrandbazillen, auch außerhalb desselben unter den gewöhnlichen natürlichen Verhältnissen gedeihen kann, gewährt besonders günstige Aussichten auf Erfolg in der Bekämpfung der Tuberkulose. Es müssen vor allen Dingen die Quellen, aus denen der Infektionsstoff fließt, soweit es in menschlicher Macht liegt, verschlossen werden. Eine dieser Quellen und gewiß die hauptsächlichste ist das Sputum der Phthisiker, um dessen Verbleib und Überführung in einen unschädlichen Zustand bis jetzt nicht genügend Sorge getragen ist. Es kann nicht mit großen Schwierigkeiten verknüpft sein, durch passende Desinfektionsverfahren das phthisische Sputum unschädlich zu machen und damit den größten Teil des tuberkulösen Infektionsstoffes zu beseitigen. Gewiß verdient daneben auch die Desinfektion der Kleider, Betten usw., welche von Tuberkulösen benutzt wurden, Beachtung.

Eine andere Quelle der Infektion mit Tuberkulose bildet unzweifelhaft die Tuberkulose der Haustiere, in erster Linie die Perlsucht. Demit ist auch die Stellung gekennzeichnet, welche die Gesundheitspflege in Zukunft der Frage nach der Schädlichkeit des Fleisches und der Milch von perlsüchtigen Tieren einzunehmen hat. Die Perlsucht ist identisch mit der Tuberkulose des Menschen und also eine auf diesen übertragbare Krankheit. Sie ist deswegen ebenso wie andere vom Tier auf den Menschen übertragbare Infektionskrankheiten zu behandeln. Mag nun die Gefahr, welche aus dem Genuß von perlsüchtigem Fleisch oder Milch resultiert, noch so groß oder noch so klein sein, vorhanden ist sie und muß deswegen ver-

mieden werden. Es ist hinlänglich bekannt, daß milzbrandiges Fleisch von vielen Personen und oft lange Zeit hindurch, ohne jeden Nachteil genossen ist, und doch wird niemand daraus den Schluß ziehen, daß der Verkehr mit solchem Fleisch zu gestatten sei.

In bezug auf die Milch perlsüchtiger Kühe ist es bemerkenswert, daß das Übergreifen des tuberkulösen Prozesses auf die Milchdrüse von Tierärzten nicht selten beobachtet ist, und es ist deswegen wohl möglich, daß sich in solchen Fällen das Tuberkelvirus der Milch unmittelbar beimischen kann.

Es ließen sich noch eine Anzahl weiterer Gesichtspunkte über Maßregeln aufstellen, welche auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse über die Ätiologie der Tuberkulose zur Einschränkung dieser Krankheit dienen könnten, doch würde eine Besprechung derselben hier zu weit führen. Wenn sich die Überzeugung, daß die Tuberkulose eine exquisite Infektionskrankheit ist, unter den Ärzten Bahn gebrochen haben wird, dann werden die Fragen nach der zweckmäßigsten Bekämpfung der Tuberkulose gewiß einer Diskussion unterzogen werden und sich von selbst entwickeln.

II.

Über bakteriologische Forschung.

(Vortrag, gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung des X. Internationalen Medizinischen Kongresses zu Berlin am 4. August 1890.)[1]

[35] Als ich den ehrenvollen Auftrag erhielt, einen der Vorträge für den internationalen Kongreß zu übernehmen, wurde ich vor die Wahl gestellt, das Thema für diesen Vortrag derjenigen Wissenschaft zu entnehmen, mit welcher ich mich jetzt vorzugsweise zu beschäftigen habe, nämlich der Hygiene, oder der Bakteriologie, welcher ich mich früher Jahre lang fast ausschließlich widmen konnte.

Ich habe mich für das letztere entschieden, weil ich annehme, daß die Bakteriologie noch immer das allseitigste Interesse beansprucht, und so will ich denn es versuchen, Ihnen in kurzen Zügen den jetzigen Stand der bakteriologischen Forschung, wenigstens in einigen wichtigeren Teilen derselben, zu schildern. Allerdings werde ich damit denjenigen, welche mit der Bakteriologie vertraut sind, nichts Neues bieten. Um aber auch vor diesen nicht mit ganz leeren Händen zu erscheinen, beabsichtige ich, einige bei meinen fortgesetzten Studien über die Tuberkulose gefundene und noch nicht bekannt gegebene Tatsachen meiner Darstellung einzuflechten.

Die Bakteriologie ist, wenigstens soweit sie für uns Ärzte in Betracht kommt, eine sehr junge Wissenschaft. Noch vor etwa fünfzehn Jahren wußte man kaum mehr, als daß bei Milzbrand und Rekurrens eigentümliche fremdartige Gebilde im Blute auftreten und daß bei Wundinfektionskrankheiten gelegentlich die sogenannten Vibrionen vorkommen. Ein Beweis

1) Abgedruckt nach den Verhandlungen dieses Kongresses. Berlin 1891, Bd. I, S. 35—47.

dafür, daß diese Dinge die Ursachen jener Krankheiten sein könnten, war noch nicht geliefert und mit Ausnahme weniger für Phantasten gehaltener Forscher faßte man solche Befunde mehr als Kuriositäten auf, als daß man Krankheitserreger dahinter vermutet hätte. Man konnte auch kaum anders denken, denn es war noch nicht einmal bewiesen, daß es sich um selbständige und für diese Krankheiten spezifische Wesen handelte. In faulenden Flüssigkeiten, namentlich aber im Blute erstickter Tiere, hatte man Bakterien gefunden, welche von den Milzbrandbazillen nicht zu unterscheiden waren. Einzelne Forscher wollten sie überhaupt nicht als lebende Wesen gelten lassen, sondern hielten sie für krystalloide Gebilde. Den Rekurrensspirillen identische Bakterien sollten im Sumpfwasser, im Zahnschleim vorkommen und den Mikrokokken der Wundinfektionkrankheiten [36] gleiche Bakterien waren angeblich im gesunden Blut und in gesunden Geweben gefunden.

Mit den zu Gebote stehenden experimentellen und optischen Hilfsmitteln war auch nicht weiter zu kommen und es wäre wohl noch geraume Zeit so geblieben, wenn sich nicht gerade damals neue Forschungsmethoden geboten hätten, welche mit einem Schlage ganz andere Verhältnisse herbeiführten und die Wege zu weiterem Eindringen in das dunkle Gebiet öffneten. Mit Hilfe verbesserter Linsensysteme und deren zweckentsprechender Anwendung, unterstützt durch die Benutzung der Anilinfarben, wurden auch die kleinsten Bakterien deutlich sichtbar und von anderen Mikroorganismen in morphologischer Beziehung unterscheidbar gemacht. Zugleich wurde es durch die Verwendung von Nährsubstraten, welche sich je nach Bedarf in flüssige oder feste Form bringen ließen, ermöglicht, die einzelnen Keime zu trennen und Reinkulturen zu gewinnen, an denen die eigentümlichen Eigenschaften jeder einzelnen Art für sich mit voller Sicherheit ermittelt werden konnten. Was diese neuen Hilfsmittel zu leisten imstande waren, zeigte sich sehr bald. Es wurde eine Anzahl neuer, wohl charakterisierter Arten von pathogenen Mikroorganismen entdeckt und, was von besonderer Wichtigkeit war, auch der ursächliche Zusammenhang zwischen diesen und den zugehörigen Krankheiten nachgewiesen. Da die aufgefundenen Krankheitserreger sämtlich zur Gruppe der Bakterien gehörten, so mußte dies den Anschein erwecken, als ob die eigentlichen Infektionskrankheiten ausschließlich durch bestimmte und voneinander verschiedene

Bakterienarten bedingt seien, und man durfte sich auch der Hoffnung hingeben, daß in nicht zu ferner Zeit für alle ansteckenden Krankheiten die zugehörigen Erreger gefunden sein würden.

Diese Erwartung hat sich indessen nicht erfüllt und die weitere Entwickelung der Bakterienforschung hat auch in anderer Beziehung einen mehrfach unerwarteten Fortgang genommen. Wenn ich mich zunächst an die positiven Ergebnisse der bakteriologischen Forschung halte, dann möchte ich aus denselben folgende Punkte hervorheben.

Es ist jetzt als vollständig erwiesen anzusehen, daß die Bakterien ebenso wie die höheren pflanzlichen Organismen feste, mitunter allerdings schwierig abzugrenzende Arten bilden. Die noch bis vor wenigen Jahren mit großer Hartnäckigkeit festgehaltene und auch jetzt noch von einzelnen Forschern vertretene Meinung, daß die Bakterien in einer von allen übrigen lebenden Wesen abweichenden Art und Weise wandelbar seien und bald diese morphologischen oder biologischen Eigenschaften, bald andere gänzlich davon verschiedene annehmen könnten und daß höchstens einige wenige Arten anzunehmen seien; oder daß die Bakterien überhaupt keine selbständigen Organismen seien, vielmehr in den Entwickelungskreis von Schimmelpilzen oder, wie einige wollten, von niederen Algen gehörten; ferner die ihre Selbständigkeit noch weiter anfechtende Ansicht, daß sie Abkömmlinge von tierischen Zellen, z. B. von Blutkörperchen seien; alle diese Anschauungen sind unhaltbar gegenüber den in überwältigender Zahl gesammelten Beobachtungen, welche ausnahmslos dafür sprechen, daß wir es auch hier mit gut charakterisierten Arten zu tun haben. Wenn wir uns an die Tatsache halten, daß einige durch Bakterien bedingte [37] Infektionskrankheiten, wie Lepra und Phthisis, in ihren unverkennbaren Eigenschaften schon von den ältesten medizinischen Schriftstellern beschrieben werden, so könnten wir daraus sogar schließen, daß die pathogenen Bakterien eher die Neigung haben, ihre Eigenschaften innerhalb langer Zeiträume festzuhalten, als sie, wie mit Rücksicht auf den wandelbaren Charakter mancher epidemischer Krankheiten meistens angenommen wird, schnell zu verändern. Innerhalb gewisser Grenzen allerdings können Abweichungen von dem gewöhnlichen Typus der Art bei den Bakterien und insbesondere auch bei den pathogenen Bakterien vorkommen; doch unterscheiden

sich die Bakterien auch in dieser Beziehung nicht im geringsten von den höheren Pflanzen, bei denen auch vielfache, meistens auf äußere Einflüsse zurückzuführende Änderungen anzutreffen sind, die uns höchstens veranlassen, von Varietäten zu sprechen, aber die Art als solche bestehen zu lassen.

So kommt es vor, daß eine Bakterienart unter ungünstigen Ernährungsbedingungen verkümmerte Formen hervorbringt, daß einzelne in die Augen fallende, oder uns von unserem ärztlichen Standpunkte interessierende, aber für das Gesamtleben der Pflanze vielleicht wenig wichtige Eigenschaften, z. B. die Bildung eines Farbstoffs, die Fähigkeit, im lebenden Tierkörper zu wachsen, gewisse Giftstoffe zu produzieren, zeitweilig oder, soweit die Erfahrungen darüber bis jetzt reichen, auch gänzlich verschwinden können. Dabei handelt es sich aber immer nur um Schwankungen, welche sich innerhalb gewisser Grenzen bewegen und nie von dem Mittelpunkt des Arttypus so weit entfernen, daß man nötig hätte, den Übergang in eine neue oder eine schon bekannte Art, z. B. des Milzbrandbazillus in den Heubazillus, anzunehmen.

Da uns nun aber wegen der geringen Größe der Bakterien nicht, wie bei den höheren Pflanzen, durchgreifende und zur Systematik verwendbare morphologische Kennzeichen zu Gebote stehen, so sind wir um so mehr darauf angewiesen, uns bei der Bestimmung der Arten nicht an einzelne Kennzeichen zu halten, von denen man von vornherein gar nicht einmal wissen kann, ob sie zu den festen oder den wandelbaren Eigenschaften der betreffenden Art gehören, sondern wir müssen so viele Eigenschaften als nur irgend möglich, auch wenn sie augenblicklich noch so unwesentlich zu sein scheinen, und zwar morphologische und biologische, gewissenhaft sammeln und erst nach dem so gewonnenen Gesamtbilde die Art bestimmen. In dieser Beziehung kann man gar nicht weit genug gehen und manche Mißverständnisse und Widersprüche, welche in der Bakteriologie anzutreffen sind, lassen sich auf die leider immer noch nicht genügend befolgte Beachtung dieser Regel zurückführen.

Ein sehr charakteristisches Beispiel für die Schwierigkeit, mit welcher die Bestimmung einer Art zu kämpfen hat, liefert der Typhusbazillus. Trifft man denselben in den Mesenterialdrüsen, in der Milz oder der Leber einer Typhusleiche, dann wird wohl niemals ein Zweifel darüber entstehen, daß man es

mit den echten Typhusbazillen zu tun hat, da an diesen Stellen bisher noch niemals andere Bakterien beobachtet sind, welche mit ihnen verwechselt werden könnten. Aber ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, wenn es sich um den [38] Nachweis der Typhusbazillen im Darminhalt, Boden, Wasser, Luftstaub handelt. Da finden sich zahlreiche, ihnen sehr ähnliche Bazillen, die nur ein sehr geübter Bakteriologe, und auch dieser nicht mit absoluter Sicherheit von den Typhusbazillen zu unterscheiden vermag, da es noch immer an unverkennbaren und konstanten Merkmalen derselben fehlt. Die in neuerer Zeit mehrfach gemachten Angaben, daß Typhusbazillen im Boden, im Leitungswasser, in Nahrungsmitteln nachgewiesen seien, können daher nur mit berechtigtem Zweifel aufgenommen werden. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Diphtheritisbakterien. Ein glücklicher Zufall hat es dagegen gewollt, daß für einige andere wichtige pathogene Bakterien, wie die Tuberkelbazillen und die Cholerabakterien, von vornherein so sichere Kennzeichen sich darboten, daß sie unter allen, auch den schwierigsten Umständen zuverlässig als solche zu erkennen sind. Die großen Vorteile, welche sich aus der sicheren Diagnose der Krankheitserreger in diesen Fällen ergeben haben, müssen für uns eine dringende Aufforderung sein, trotz aller früheren vergeblichen Bemühungen immer wieder von neuem nach ähnlichen sicheren Merkmalen auch für Typhus-, Diphtheritis- und andere wichtige pathogene Bakterien zu suchen; denn nicht eher wird es möglich sein, auch diese Krankheitserreger auf ihren verborgenen und vielfach verschlungenen Wegen außerhalb des Körpers zu verfolgen und damit feste Unterlagen für eine rationelle Prophylaxis zu gewinnen.

Aber wie vorsichtig man in der Beurteilung der Kennzeichen, welche zur Unterscheidung der Bakterien dienen, selbst bei wohlbekannten Arten sein soll, das habe ich an den Tuberkelbazillen erfahren. Diese Bakterienart ist bekanntlich durch ihr Verhalten gegen Farbstoffe, durch ihre Vegetation in Reinkulturen und durch ihre pathogenen Eigenschaften, und zwar durch ein jedes einzelne dieser Kennzeichen, so bestimmt charakterisiert, daß eine Verwechslung mit anderen Bakterien ganz ausgeschlossen scheint. Und dennoch sollte man sich auch in diesem Falle nicht auf ein einziges der genannten Merkmale für die Bestimmung der Art verlassen, sondern die bewährte Regel befolgen, daß alle zu Gebote stehenden Eigen-

schaften berücksichtigt werden müssen und erst, wenn sie sämlich übereinstimmen, die Identität der betreffenden Bakterien als bewiesen zu erachten ist. Als ich meine ersten Untersuchungen über die Tuberkelbazillen anstellte, habe ich es mir angelegen sein lassen, streng nach dieser Regel zn verfahren, und es wurden dementsprechend die Tuberkelbazillen der verschiedensten Herkunft nicht allein auf die Reaktionen gegen Farbstoffe, sondern auch auf ihre Vegetationsverhältnisse in Reinkulturen und auf die pathogenen Eigenschaften geprüft. Nur in bezug auf die Tuberkulose der Hühner ließ sich dies nicht durchführen, da es mir damals nicht möglich war, frisches Material zu erhalten, aus dem ich Reinkulturen hätte züchten können. Da aber alle übrigen Arten der Tuberkulose identische Bazillen geliefert hatten und die Bazillen der Hühnertuberkulose in ihrem Aussehen und in ihrem Verhalten gegen Anilinfarben damit vollkommen übereinstimmten, so glaubte ich mich trotz der noch vorhandenen Lücke in der Untersuchung für die Identität aussprechen zu können. Später erhielt ich dann von verschiedenen Seiten Reinkulturen, welche angeblich von Tuberkelbazillen herrührten, [39] aber in mehrfacher Beziehung von diesen abwichen; namentlich hatten auch die von geübten und durchaus zuverlässigen Forschern damit an Tieren gemachten Infektionsversuche zu abweichenden Resultaten geführt, welche jetzt noch als unaufgeklärte Widersprüche angesehen werden. Zunächst glaubte ich es mit Veränderungen zu tun zu haben, wie sie bei pathogenen Bakterien nicht selten beobachtet werden, wenn man dieselben in Reinkulturen außerhalb des Körpers, also unter mehr oder weniger ungünstigen Bedingungen, längere Zeit fortzüchtet. Um aber das Rätsel zu lösen, wurde versucht, durch die verschiedensten Einflüsse die gewöhnlichen Tuberkelbazillen in die vorhin erwähnte vermeintliche Varietät umzuzüchten. Sie wurden viele Monate lang bei einer so hohen Temperatur gezüchtet, daß eben noch ein kümmerliches Wachstum erfolgte; in anderen Versuchsreihen wirkten noch höhere Temperaturen wiederholt so lange Zeit auf die Kulturen, bis letztere dem Absterben möglichst nahe gebracht waren. In analoger Weise ließ ich Chemikalien, Licht, Feuchtigkeitsentziehung auf die Kulturen einwirken, sie wurden in vielen Generationen mit anderen Bakterien zusammen gezüchtet; in fortlaufenden Reihen auf wenig empfängliche Tiere verimpft. Aber trotz aller dieser Eingriffe ließen sich doch

nur geringe Veränderungen in den Eigenschaften erzielen, welche hinter dem, was unter gleichen Verhältnissen bei anderen pathogenen Bakterien vorkommt, weit zurückblieben. Es gewinnt daher den Anschein, als ob gerade die Tuberkelbazillen ihre Eigenschaften mit großer Hartnäckigkeit festhalten, was auch damit übereinstimmt, daß Reinkulturen derselben, welche von mir nun seit mehr als neun Jahren im Reagensglase fortgezüchtet wurden, also seitdem nie wieder in einen lebenden Körper gelangt sind, sich bis auf eine geringe Abnahme der Virulenz vollkommen unverändert erhalten haben. Als alle Versuche, den Zusammenhang zu finden, gescheitert waren, da brachte schließlich ein Zufall die Aufklärung. Vor Jahresfrist traf es sich, daß ich einige lebende Hühner, welche an Tuberkulose litten, erhielt, und diese Gelegenheit benutzte ich, um das, was mir früher unmöglich gewesen war, nachzuholen und Kulturen direkt aus den erkrankten Organen dieser Tiere anzulegen. Als die Kulturen heranwuchsen, sah ich zu meiner Überraschung, daß sie genau das Aussehen und auch alle sonstigen Eigenschaften der den echten Tuberkelbazillen ähnlichen rätselhaften Kulturen besaßen. Nachträglich ließ sich denn auch in Erfahrung bringen, daß letztere von Geflügeltuberkulose abstammten, aber in der Voraussetzung, daß alle Formen der Tuberkulose identisch seien, für echte Tuberkelbazillen gehalten waren. Eine Bestätigung meiner Beobachtung finde ich in Untersuchungen, welche von Prof. Maffucci über Hühnertuberkulose gemacht und kürzlich veröffentlicht sind. Ich stehe nicht an, die Bazillen der Hühnertuberkulose als eine für sich bestehende, aber den echten Tuberkelbazillen sehr nahe verwandte Art zu halten, und es drängt sich damit natürlich sofort die für die Praxis wichtige Frage auf, ob die Bazillen der Hühnertuberkulose auch für den Menschen pathogen sind. Diese Frage läßt sich indessen nicht eher beantworten, als bis diese Bazillenart bei fortgesetzten Untersuchungen einmal beim Menschen angetroffen wird, oder bis in einer genügend langen Reihe von Fällen ihr Fehlen konstatiert wurde. Dazu wird man sich aber natürlich [40] nicht wie bisher auf die Untersuchung mit Farbstoffreagentien beschränken dürfen, sondern man wird in jedem einzelnen Falle das Kulturverfahren anwenden müssen.

Alle neueren Erfahrungen weisen also bestimmt darauf hin, in der Trennung der Bakterienarten möglichst sorgfältig

zu verfahren und die Grenzen für die einzelnen Arten eher zu eng, als zu weit zu ziehen.

Auch in einer anderen wichtigen prinzipiellen Frage haben sich die Verhältnisse gegen früher wesentlich geklärt und vereinfacht, nämlich in bezug auf den Nachweis des ursächlichen Zusammenhangs zwischen den pathogenen Bakterien und den ihnen zugehörigen Infektionskrankheiten.

Der Gedanke, daß Mikroorganismen die Ursache der Infektionskrankheiten sein müßten, ist zwar von einzelnen hervorragenden Geistern schon sehr frühzeitig ausgesprochen, aber die allgemeine Meinung konnte sich damit nicht recht vertraut machen und verhielt sich gegenüber den ersten Entdeckungen auf diesem Gebiete sehr skeptisch. Um so mehr war es geboten, gerade in den ersten Fällen mit unwiderleglichen Gründen den Beweis zu führen, daß die bei einer Infektionskrankheit aufgefundenen Mikroorganismen auch wirklich die Ursache dieser Krankheit seien. Damals war der Einwand immer noch berechtigt, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen von Krankheit und Mikroorganismen handeln könne, daß letztere also nicht die Rolle von gefährlichen Parasiten, sondern von harmlosen Schmarotzern spielten, welche erst in den erkrankten Organen die im gesunden Körper fehlenden Existenzbedingungen fänden. Manche erkannten zwar die pathogenen Eigenschaften der Bakterien an, hielten es aber für möglich, daß sie erst unter dem Einfluß des Krankheitsprozesses aus anderen harmlosen, zufällig oder auch regelmäßig vorhandenen Mikroorganismen sich in pathogene Bakterien verwandelt hätten. Wenn es sich nun aber nachweisen ließ: erstens, daß der Parasit in jedem einzelnen Falle der betreffenden Krankheit anzutreffen ist, und zwar unter Verhältnissen, welche den pathologischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf der Krankheit entsprechen; zweitens, daß er bei keiner anderen Krankheit als zufälliger und nicht pathogener Schmarotzer vorkommt; und drittens, daß er, von dem Körper vollkommen isoliert und in Reinkulturen hinreichend oft umgezüchtet, imstande ist, von neuem die Krankheit zu erzeugen; dann konnte er nicht mehr zufälliges Akzidens der Krankheit sein, sondern es ließ sich in diesem Falle kein anderes Verhältnis mehr zwischen Parasit und Krankheit denken, als daß der Parasit die Ursache der Krankheit ist.

Dieser Beweis hat sich denn nun auch in vollem Umfange

für eine Anzahl von Infektionskrankheiten führen lassen, so für Milzbrand, Tuberkulose, Erysipelas, Tetanus und viele Tierkrankheiten, überhaupt für fast alle diejenigen Krankheiten, welche auf Tiere übertragbar sind. Dabei hat sich nun aber weiter ergeben, daß auch in allen den Fällen, in welchen es gelungen ist, bei einer Infektionskrankheit das regelmäßige und ausschließliche Vorkommen von Bakterien nachzuweisen, letztere sich niemals wie zufällige Schmarotzer, sondern wie die bereits sicher als pathogen erkannten Bakterien verhielten. Wir sind deshalb wohl jetzt schon zu der Behauptung berechtigt, daß, wenn auch nur [41] die beiden ersten Forderungen der Beweisführung erfüllt sind, wenn also das regelmäßige und ausschließliche Vorkommen des Parasiten nachgewiesen wurde, damit der ursächliche Zusammenhang zwischen Parasit und Krankheit auch vollgültig bewiesen ist. Von dieser Voraussetzung ausgehend müssen wir dann eine Reihe von Krankheiten, bei denen es bisher noch nicht oder doch nur in unvollkommener Weise gelungen ist, Versuchstiere zu infizieren und damit den dritten Teil des Beweises zu liefern, dennoch als parasitische ansehen. Zu diesen Krankheiten gehören Abdominaltyphus, Diphtheritis, Lepra, Rekurrens, asiatische Cholera. Namentlich die Cholera möchte ich in dieser Beziehung ausdrücklich hervorheben, da man sich gegen die Auffassung derselben als einer parasitischen Krankheit mit außergewöhnlicher Hartnäckigkeit gesträubt hat. Es sind alle erdenklichen Anstrengungen gemacht, die Cholerabakterien ihres spezifischen Charakters zu berauben, aber sie haben alle Anfechtungen siegreich überstanden und man kann es jetzt wohl als eine allgemein bestätigte und festbegründete Tatsache ansehen, daß sie die Ursache der Cholera bilden.

Außer in diesen allgemeinen, aber wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung höchst wichtigen Fragen, hat die bakteriologische Forschung noch nach vielen Richtungen hin festen Fuß gefaßt und die Beziehungen der pathogenen Bakterien zu den Infektionskrankheiten klar gelegt. Es würde aber zu weit führen, auf dieselben näher einzugehen, und mag es genügen, darauf hinzuweisen, daß wir jetzt erst imstande sind, uns richtige Vorstellungen davon zu machen, wie die Krankheitsstoffe sich außerhalb des Körpers im Wasser, im Boden und in der Luft verhalten; Vorstellungen, welche, von den früheren, aus unsicheren Hypothesen abgeleiteten erheblich abweichen. Erst

jetzt können wir uns darüber zuverlässige Auskunft verschaffen, inwieweit die Krankheitserreger als echte Parasiten anzusehen sind, d. h. als solche, welche ausschließlich auf den menschlichen oder tierischen Organismus angewiesen sind, oder ob man es mit Parasiten zu tun hat, welche auch außerhalb des Körpers die Bedingungen für ihre Existenz finden und nur gelegentlich als Krankheitserreger funktionieren. Es sind dies Verhältnisse, welche für die prophylaktischen Maßnahmen bei einigen Krankheiten, so namentlich bei der Tuberkulose, von einschneidender Bedeutung sind. Ferner hat die Art und Weise, wie die Krankheitserreger in den Körper eindringen, sich für einige pathogene Bakterien hinreichend genau ermitteln lassen, um auch über diese Vorgänge zu richtigeren Vorstellungen zu gelangen. Auch über das Verhalten der pathogenen Bakterien im Innern des Körpers werden unsere Kenntnisse immer umfassender und manche pathologische Vorgänge, welche bisher rätselhaft erscheinen mußten, werden damit dem Verständnisse näher gebracht. Dahin gehört das so häufige Vorkommen von Kombination mehrerer Infektionskrankheiten, von denen dann die eine als die primäre, die andere als die sekundäre anzusehen ist.

Letztere verschafft dann der eigentlichen Krankheit einen abweichenden, besonders schweren Charakter oder schließt sich als Nachkrankheit an dieselbe an. Es sind dies Zustände, welche vorzugsweise bei Pocken, Scharlach, Diphtheritis, Cholera, auch bei Typhus und Tuberkulose beobachtet werden. Weiter sind hier zu nennen die Resultate, [42] welche die Untersuchung der Bakterien in bezug auf ihre Stoffwechselprodukte ergeben hat, da sich unter denselben solche befinden, welche eigentümliche Giftwirkungen haben und möglicherweise auf die Symptome der Infektionskrankheiten von Einfluß sind, vielleicht sogar die wichtigsten derselben bedingen. Von ganz besonderem Interesse sind in dieser Beziehung die in neuester Zeit entdeckten giftigen Eiweißstoffe, die sogenannten Toxalbumine, welche aus den Kulturen von Milzbrand-, Diphtheritis- und Tetanusbakterien gewonnen werden können.

Mit sehr regem Eifer ist die ebenfalls hierher gehörige Frage nach dem Wesen der Immunität bearbeitet, welche nur unter Zuhilfenahme der Bakteriologie zu lösen ist. Zu einem eigentlichen Abschluß ist dieselbe allerdings noch nicht gebracht, aber es stellt sich doch immer mehr heraus, daß die

eine Zeitlang im Vordergrunde stehende Meinung, nach welcher es sich um rein zelluläre Vorgänge, um eine Art von Kampf zwischen den eindringenden Parasiten und den von seiten des Körpers die Verteidigung übernehmenden Phagozyten handeln sollte, immer mehr an Boden verliert und daß auch hier höchstwahrscheinlich chemische Vorgänge die Hauptrolle spielen.

Eine Fülle von Material hat in dieser verhältnismäßig kurzen Zeit die bakteriologische Forschung in bezug auf die biologischen Verhältnisse der Bakterien geliefert und manches ist davon auch für die medizinische Seite der Bakteriologie von Wichtigkeit. So das Vorkommen von Dauerzuständen, welche bei manchen Bakterien, z. B. den Milzbrand- und Tetanusbazillen in Form von Sporen auftreten und sich durch eine im Vergleich mit anderen Lebewesen beispiellose Widerstandsfähigkeit gegen hohe Temperaturen und gegen die Wirkung chemischer Agentien auszeichnen. Auch die zahlreichen Untersuchungen über den Einfluß, welchen Wärme, Kälte, Austrocknen, chemische Substanzen, Licht usw. auf die nicht sporenhaltigen pathogenen Bakterien ausüben, haben manche Ergebnisse geliefert, welche sich prophylaktisch verwerten lassen.

Unter diesen Faktoren scheint mir einer der wichtigsten das Licht zu sein. Vom direkten Sonnenlicht wußte man schon seit einigen Jahren, daß es Bakterien ziemlich schnell zu töten vermag. Ich kann dies für Tuberkelbazillen bestätigen, welche je nach der Dicke der Schicht, in welcher sie dem Sonnenlicht ausgesetzt werden, in wenigen Minuten bis einigen Stunden getötet werden. Was mir aber besonders beachtenswert zu sein scheint, ist, daß auch das zerstreute Tageslicht, wenn auch entsprechend langsamer, dieselbe Wirkung ausübt, denn die Kulturen der Tuberkelbazillen sterben, wenn sie dicht am Fenster aufgestellt sind, in 5—7 Tagen ab.

Für die Ätiologie der Infektionskrankheiten ist auch die Tatsache von Wichtigkeit, daß alle Bakterien nur in feuchtem Zustande, also bei Gegenwart von Wasser oder sonstigen geeigneten Flüssigkeiten, sich vermehren können und daß sie nicht imstande sind, von feuchten Flächen aus eigenem Antriebe in die Luft überzugehen. Infolgedessen können pathogene Bakterien auch nur in Form von Staub und von Staubteilchen getragen in die Luft gelangen, und nur solche, welche in getrocknetem Zustande längere Zeit lebensfähig bleiben, [43] können durch Luftströmungen verschleppt werden. Aber niemals

sind sie imstande, sich in der Luft selbst zu vermehren, wie die früheren Anschauungen es von Krankheitsstoffen voraussetzten.

Auf allen den bisher besprochenen Gebieten hat die bakteriologische Forschung das, was sie zur Zeit ihrer ersten Entwickelung zu versprechen schien, vollkommen erfüllt, teilweise sogar übertroffen. In anderen Teilen aber hat sie den Erwartungen, zu denen sie berechtigte, nicht entsprochen. So ist es nicht gelungen, trotz der immer weiter verbesserten Färbungsmethoden und trotz der Anwendung von Linsensystemen mit immer größerem Öffnungswinkel, über die innere Struktur der Bakterien mehr zu erfahren, als sich mit den ursprünglichen Methoden hatte ermitteln lassen. Erst in letzter Zeit scheinen neue Färbungsmethoden weitere Aufschlüsse über den Bau der Bakterien zu geben, insofern als es gelingt, einen wahrscheinlich als Kern zu deutenden inneren Teil von der äußeren Plasmahülle zu unterscheiden und die anscheinend von der Plasmaschicht ausgehenden Bewegungsorgane, die Geiseln, mit einer Deutlichkeit sichtbar zu machen, wie es bisher nicht möglich war.

An mehreren Stellen und zwar gerade an solchen, wo es am wenigsten zu erwarten war, hat uns die bakteriologische Forschung aber vollkommen im Stich gelassen, nämlich in der Erforschung einer Anzahl von Infektionskrankheiten, die wegen ihrer ausgesprochenen Infektiosität ganz besonders leichte Angriffspunkte für die Forschung zu bieten schienen. Es betrifft dies in erster Linie die gesamte Gruppe der exanthematischen Infektionskrankheiten, also Masern, Scharlach, Pocken, exanthematischen Typhus. Auch für keine einzige derselben ist es gelungen, nur den geringsten Anhaltspunkt dafür zu finden, welcher Art die Krankheitserreger derselben sein könnten. Selbst die Vakzine, die jederzeit zur Verfügung steht und am Versuchstier so leicht geprüft werden kann, hat allen Bemühungen, das eigentliche Agens derselben zu ermitteln, hartnäckig widerstanden. Dasselbe gilt von der Hundswut.

Auch über die Krankheitserreger der Influenza, des Keuchhustens, des Trachoms, des Gelbfiebers, der Rinderpest, der Lungenseuche und mancher anderer unzweifelhafter Infektionskrankheiten wissen wir noch nichts. Bei den meisten dieser Krankheiten hat es auch nicht an Geschick und Ausdauer in der Verwendung aller uns jetzt zu Gebote stehenden Hilfsmittel gefehlt und wir können das negative Ergebnis der Bemühungen zahlreicher Forscher nur so deuten, daß die Unter-

suchungsmethoden, welche sich bisher in so vielen Fällen bewährt haben, für diese Aufgaben nicht mehr ausreichen. Ich möchte mich der Meinung zuneigen, daß es sich bei den genannten Krankheiten gar nicht um Bakterien, sondern um organisierte Krankheitserreger handelt, welche ganz anderen Gruppen von Mikroorganismen angehören. Man ist dazu um so mehr berechtigt, als in neuerer Zeit bekanntlich im Blute mancher Tiere, sowie im Blute von Menschen, welche an Malaria erkrankt sind, eigentümliche Parasiten entdeckt wurden, welche der untersten Stufe des Tierreiches, den Protozoen, angehören. Über den einfachen Nachweis dieser merkwürdigen und höchst wichtigen Parasiten ist man allerdings noch nicht hinausgekommen und man wird voraussichtlich auch nicht eher weiter kommen, als bis es gelungen sein wird, diese Protozoen [44] in ähnlicher Weise, wie die Bakterien, in künstlichen Nährmedien oder unter anderweitigen, möglichst natürlichen Verhältnissen vom Körper getrennt zu züchten und in ihren Lebensbedingungen, ihrem Entwickelungsgang usw. zu studieren. Sollte diese Aufgabe, woran zu zweifeln gar kein Grund vorliegt, gelöst werden, dann wird sich höchstwahrscheinlich in der Erforschung der pathogenen Protozoen und verwandter Mikroorganismen ein Seitenstück zur bakteriologischen Forschung entwickeln, welches uns hoffentlich auch die Aufklärung über die erwähnten, ätiologisch noch nicht erforschten Infektionskrankheiten bringen wird.

Bisher habe ich absichtlich eine Frage unberührt gelassen, obwohl sie gerade diejenige ist, welche am häufigsten und zwar nicht ohne einen gewissen Vorwurf an den Bakteriologen gerichtet wird. Ich meine die Frage, wozu denn nun alle die mühselige Arbeit, welche bis dahin auf die Erforschung der Bakterien verwendet wurde, genützt hat. Eigentlich sollte in solcher Weise gar nicht gefragt werden, denn die echte Forschung verfolgt ihre Wege unbeirrt durch die Erwägung, ob ihre Arbeit unmittelbaren Nutzen schafft oder nicht; aber für so ganz unberechtigt kann ich diese Frage im vorliegenden Falle denn doch nicht halten, da wohl die wenigstens von denen, welche sich mit bakteriologischen Forschungen befassen, praktische Ziele dabei vollständig aus den Augen gelassen haben.

Ganz so kümmerlich, wie jene Fragesteller meinen, sind die bisherigen praktisch verwertbaren Resultate der bakteriologischen Forschung denn auch keineswegs.

Ich erinnere nur an das, was auf dem Gebiete der Desinfektion geleistet ist. Gerade hier fehlte es früher an jeglichem Anhalt, man bewegte sich vollständig im Dunkeln und hat oft genug große Summen für nutzlose Desinfektion weggeworfen, ganz abgesehen von dem indirekten Schaden, welchen eine verfehlte hygienische Maßregel im übrigen zur Folge hat. Jetzt haben wir dagegen sichere Kennzeichen in Händen, mit Hilfe deren wir imstande sind, die Desinfektionsmittel auf ihre Wirkungsfähigkeit zu prüfen, und wenn auch noch manches auf diesem Gebiete zu tun ist, so können wir doch behaupten, daß die jetzt gebräuchlichen Desinfektionsmittel, soweit sie die Prüfung bestanden haben, auch wirklich ihren Zweck erfüllen.

Zu den praktischen Erfolgen ist auch die Verwendung der bakteriologischen Methoden zur Kontrolle der Wasserfiltration zu rechnen, da diese Methoden gerade für diesen Zweck durch nichts anderes zu ersetzen sind. Im Zusammenhang hiermit stehen die Aufschlüsse, welche die bakteriologische Untersuchung über die filtrierenden Eigenschaften des Bodens geliefert hat und die wichtigen Folgerungen, welche sich daraus für die Verwertung des Grundwassers zur Wasserversorgung und für die richtige Konstruktion der Brunnen ergeben. In gleicher Weise wie für das Wasser würde dieselbe auch zur Kontrolle der Milch, namentlich soweit sie zur Ernährung der Kinder bestimmt ist, sowie zur Untersuchung anderer Nahrungsmittel und Gebrauchsgegenstände, welche infektionsverdächtig sind, zu benutzen sein. Die Untersuchung der Luft in Schwemmkanälen und die Berichtigung, welche die allgemein verbreiteten Anschauungen über die Schädlichkeit der Kanalluft [45] dadurch erfahren haben, die Untersuchung der Luft in Schulzimmern, der Nachweis von pathogenen Bakterien in Nahrungsmitteln, im Boden usw., stehen, wie sich nicht in Abrede stellen läßt, in innigem Zusammenhange mit der Praxis. Zu den praktischen Erfolgen möchte ich ferner rechnen die mit Hilfe der Bakteriologie ermöglichte Diagnose vereinzelter Fälle der asiatischen Cholera und der ersten Stadien der Lungentuberkulose, erstere für die Prophylaxis der Cholera, letztere für die frühzeitige Behandlung der Tuberkulose von Wichtigkeit.

Alles das sind aber Vorteile, welche sich im Kampfe gegen die Bakterien nur indirekt verwerten lassen. Direkt wirkende, also therapeutische Mittel, können wir jenen indirekten bislang kaum an die Seite stellen. Das einzige, was sich in

dieser Beziehung anführen läßt, sind die Erfolge, welche Pasteur und andere mit den Schutzimpfungen bei Hundswut, Milzbrand, Rauschbrand und Schweinerotlauf erzielt haben. Und gerade der Hundswutimpfung, der einzigen, welche für den Menschen verwertbar ist, könnte man entgegenhalten, daß die Ursache der Hundswut noch nicht bekannt und wahrscheinlich gar nicht einmal bakterieller Art sei, daß diese Schutzimpfung also auch nicht der Bakteriologie zugute gerechnet werden könne. Immerhin ist auch diese Entdeckung auf bakteriologischem Boden gewachsen und wäre ohne die vorhergehenden Entdeckungen von Schutzimpfungen gegen pathogene Bakterien wohl nicht gemacht.

Obwohl nun gerade in dieser Richtung die bakteriologische Forschung trotz unendlicher Mühe nur so unbedeutende Resultate aufzuweisen hat, so bin ich trotzdem nicht der Meinung, daß das immer so bleiben wird. Ich habe im Gegenteil die Überzeugung, daß die Bakteriologie auch für die Therapie noch einmal von größter Bedeutung sein wird. Allerdings verspreche ich mir weniger für Krankheiten mit kurzer Dauer der Inkubation und mit schnellem Krankheitsverlauf therapeutische Erfolge. Bei diesen Krankheiten, wie z. B. bei der Cholera, wird wohl immer der größte Nachdruck auf die Prophylaxis zu legen sein. Ich denke vielmehr an Krankheiten von nicht zu schnellem Verlauf, weil solche viel eher Angriffspunkte für das therapeutische Eingreifen bieten. Und da gibt es wohl kaum eine Krankheit, welche teils aus diesem Grunde, teils wegen ihrer alle anderen Infektionskrankheiten weit überragenden Bedeutung die bakteriologische Forschung so herausfordert, wie die Tuberkulose.

Durch solche Gedanken bewogen habe ich denn auch sehr bald nach der Entdeckung der Tuberkelbazillen angefangen, nach Mitteln zu suchen, welche sich gegen die Tuberkulose therapeutisch verwerten lassen und ich habe diese Versuche, allerdings vielfach unterbrochen durch Berufsgeschäfte, bis jetzt unablässig fortgesetzt. In der Überzeugung, daß es Heilmittel gegen die Tuberkulose geben müsse, stehe ich auch keineswegs vereinzelt da.

Billroth hat sich noch in einer seiner letzten Schriften mit aller Bestimmtheit in diesem Sinne geäußert, und es ist bekannt, daß von zahlreichen Forschern dasselbe Ziel angestrebt ist. Nur scheint mir, daß von letzteren in der Regel nicht

der richtige Weg bei ihren Untersuchungen eingeschlagen wurde, indem sie das Experiment beim Menschen beginnen ließen. Dem schreibe ich auch zu, daß alles, was [46] man auf diesem Wege entdeckt zu haben glaubte, vom benzoësauren Natron bis zur Heißluftmethode herab, sich als Illusion erwiesen hat. Nicht mit dem Menschen, sondern mit dem Parasiten für sich in seinen Reinkulturen soll man zuerst experimentieren; auch wenn sich dann Mittel gefunden haben, welche die Entwickelung der Tuberkelbazillen in den Kulturen aufzuhalten imstande sind, soll man nicht wieder sofort den Menschen als Versuchsobjekt wählen, sondern zunächst an Tieren versuchen, ob die Beobachtungen, welche im Reagensglase gemacht wurden, auch für den lebenden Tierkörper gelten. Erst wenn das Tierexperiment gelungen ist, kann man zur Anwendung am Menschen übergehen.

Nach diesen Regeln verfahrend habe ich im Laufe der Zeit eine sehr große Zahl von Substanzen darauf geprüft, welchen Einfluß sie auf die in Reinkulturen gezüchteten Tuberkelbazillen ausüben, und es hat sich ergeben, daß gar nicht wenige Stoffe imstande sind, schon in sehr geringer Dosis das Wachstum der Tuberkelbazillen zu verhindern. Mehr braucht ein Mittel natürlich nicht zu leisten. Es ist nicht nötig, wie irrigerweise noch vielfach angenommen wird, daß die Bakterien im Körper getötet werden müßten, sondern es genügt, ihr Wachstum, ihre Vermehrung zu verhindern, um sie für den Körper unschädlich zu machen.

Als solche in sehr geringer Dosis das Wachstum hemmende Mittel haben sich erwiesen, um nur die wichtigsten anzuführen, eine Anzahl ätherischer Öle, unter den aromatischen Verbindungen β-Naphthylamin, Para-Toluidin, Xylidin, einige der sogenannten Teerfarben, nämlich Fuchsin, Gentianaviolett, Methylenblau, Chinolingelb, Anilingelb, Auramin, unter den Metallen Quecksilber im Dampfform, Silber- und Goldverbindungen; ganz besonders fielen die Cyan-Goldverbindungen durch ihre alle anderen Substanzen weit überragende Wirkung auf; schon in einer Verdünnung von 1 zu 2 Millionen halten sie das Wachsum der Tuberkelbazillen zurück.

Alle diese Substanzen blieben aber vollkommen wirkungslos, wenn sie an tuberkulösen Tieren versucht wurden.

Trotz dieses Mißerfolges habe ich mich von dem Suchen nach entwickelungshemmenden Mitteln nicht abschrecken lassen und habe schließlich Substanzen getroffen, welche nicht allein

im Reagensglase, sondern auch im Tierkörper das Wachstum der Tuberkelbazillen aufzuhalten imstande sind. Alle Untersuchungen über Tuberkulose sind, wie jeder, der damit experimentiert, zur Genüge erfahren hat, sehr langwierig; so sind auch meine Versuche mit diesen Stoffen, obwohl sie mich bereits fast ein Jahr beschäftigen, noch nicht abgeschlossen und ich kann über dieselben daher nur so viel mitteilen, daß Meerschweinchen, welche bekanntlich für Tuberkulose außerordentlich empfänglich sind, wenn man sie der Wirkung einer solchen Substanz aussetzt, auf eine Impfung mit tuberkulösem Virus nicht mehr reagieren, und daß bei Meerschweinchen, welche schon in hohem Grade an allgemeiner Tuberkulose erkrankt sind, der Krankheitsprozeß vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne daß der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachteilig beeinflußt wird.

Aus diesen Versuchen möchte ich vorläufig keine weiteren Schlüsse [47] ziehen, als daß die bisher mit Recht bezweifelte Möglichkeit, pathogene Bakterien im lebenden Körper ohne Benachteiligung des letzteren unschädlich zu machen, damit erwiesen ist.

Sollten aber die im weiteren an diese Versuche sich knüpfenden Hoffnungen in Erfüllung gehen und sollte es gelingen, zunächst bei einer bakteriellen Infektionskrankheit des mikroskopischen, aber bis dahin übermächtigen Feindes im menschlichen Körper selbst Herr zu werden, dann wird man auch, wie ich nicht zweifle, sehr bald bei anderen Krankheiten das Gleiche erreichen. Es eröffnet sich damit ein vielverheißendes Arbeitsfeld mit Aufgaben, welche wert sind, den Gegenstand eines internationalen Wettstreits der edelsten Art zu bilden. Schon jetzt die Anregung zu weiteren Versuchen nach dieser Richtung zu geben, war einzig und allein der Grund, daß ich, von meiner sonstigen Gewohnheit abweichend, über noch nicht abgeschlossene Versuche eine Mitteilung gemacht habe.

Und so lassen Sie mich denn diesen Vortrag schließen mit dem Wunsche, daß sich die Kräfte der Nationen auf diesem Arbeitsfelde und im Kriege gegen die kleinsten, aber gefährlichsten Feinde des Menschengeschlechts messen mögen und daß in diesem Kampfe zum Wohle der gesamten Menschheit eine Nation die andere in ihren Erfolgen immer wieder überflügeln möge. —

III.

Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.

(Deutsche medizinische Wochenschrift, Extra-Ausgabe Nr. 46a vom 13. November 1890.)

In einem Vortrage, welchen ich vor einigen Monaten auf dem internationalen medizinischen Kongresse hielt, habe ich ein Mittel erwähnt, welches imstande ist, Versuchstiere unempfänglich gegen Impfung mit Tuberkelbazillen zu machen und bei schon erkrankten Tieren den tuberkulösen Krankheitsprozeß zum Stillstand zu bringen. Mit diesem Mittel sind inzwischen Versuche am Menschen gemacht, über welche im Nachstehenden berichtet werden soll.

Eigentlich war es meine Absicht, die Untersuchungen vollständig zum Abschluß zu bringen und namentlich auch ausreichende Erfahrungen über die Anwendung des Mittels in der Praxis und seine Herstellung in größerem Maßstabe zu gewinnen, ehe ich etwas darüber veröffentlichte. Aber es ist trotz aller Vorsichtsmaßregeln zu viel davon, und zwar in entstellter und übertriebener Weise, in die Öffentlichkeit gedrungen, so daß es mir geboten erscheint, um keine falschen Vorstellungen aufkommen zu lassen, schon jetzt eine orientierende Übersicht über den augenblicklichen Stand der Sache zu geben. Allerdings kann dieselbe unter den gegebenen Verhältnissen nur kurz ausfallen und muß manche wichtige Fragen noch offen lassen.

Die Versuche sind unter meiner Leitung von den Herren Dr. A. Libbertz und Stabsarzt Dr. E. Pfuhl ausgeführt und zum Teil noch im Gange. Das nötige Krankenmaterial haben zur Verfügung gestellt Herr Prof. Brieger aus seiner Poliklinik, Herr Dr. W. Levy in seiner chirurgischen Privatklinik.

Herr Geheimrat Fraentzel und Herr Oberstabsarzt R. Köhler im Charité-Krankenhause und Herr Geheimrat v. Bergmann in der chirurgischen Universitätsklinik. Allen diesen Herren, sowie deren Assistenten, welche bei den Versuchen behilflich gewesen sind, möchte ich an dieser Stelle für das lebhafte Interesse, welches sie der Sache gewidmet, und für das uneigennützige Entgegenkommen, das sie mir bewiesen haben, meinen tiefgefühlten Dank aussprechen. Ohne diese vielseitige Mithilfe wäre es nicht möglich gewesen, die schwierige und verantwortungsvolle Untersuchung in wenigen Monaten soweit zu fördern.

Über die Herkunft und die Bereitung des Mittels kann ich, da meine Arbeit noch nicht abgeschlossen ist, hier noch keine Angaben machen, sondern muß mir dieselben für eine spätere Mitteilung vorbehalten.[1])

Das Mittel besteht aus einer bräunlichen klaren Flüssigkeit, welche an und für sich, also ohne besondere Vorsichtsmaßregeln, haltbar ist. Für den Gebrauch muß diese Flüssigkeit aber mehr oder weniger verdünnt werden, und die Verdünnungen sind, wenn sie mit destilliertem Wasser hergestellt werden, zersetzlich; es entwickeln sich darin sehr bald Bakterienvegetationen, sie werden trübe und sind dann nicht mehr zu gebrauchen. Um dies zu verhüten, müssen die Verdünnungen durch Hitze sterilisiert und unter Watteverschluß aufbewahrt, oder, was bequemer ist, mit 0,5 $^0/_0$iger Phenollösung hergestellt werden. Durch öfteres Erhitzen sowohl, als durch die Mischung mit Phenollösung scheint aber die Wirkung nach einiger Zeit, namentlich in stark verdünnten Lösungen, beeinträchtigt zu werden, und ich habe mich deswegen immer möglichst frisch hergestellter Lösungen bedient.

Vom Magen aus wirkt das Mittel nicht; um eine zuverlässige Wirkung zu erzielen, muß es subkutan beigebracht werden. Wir haben bei unseren Versuchen zu diesem Zwecke ausschließlich die von mir für bakteriologische Arbeiten an-

---

1) Diejenigen Ärzte, welche jetzt schon Versuche mit dem Mittel anstellen wollen, können dasselbe von Dr. A. Libbertz (Berlin NW., Lüneburgerstraße 28 II) beziehen, welcher unter meiner und Dr. Pfuhls Mitwirkung die Herstellung des Mittels übernommen hat. Doch muß ich bemerken, daß der zurzeit vorhandene Vorrat nur ein sehr geringer ist, und daß erst nach einigen Wochen etwas größere Mengen zur Verfügung stehen werden.

gegebene Spritze benutzt, welche mit einem kleinen Gummiballon versehen ist und keinen Stempel hat. Eine solche Spritze läßt sich leicht und sicher durch Ausspülen mit absolutem Alkohol aseptisch erhalten, und wir schreiben es diesem Umstande zu, daß bei mehr als tausend subkutanen Injektionen nicht ein einziger Abszeß entstanden ist.

Als Applikationsstelle wählten wir, nach einigen Versuchen mit anderen Stellen, die Rückenhaut zwischen den Schulterblättern und in der Lendengegend, weil die Injektion an diesen Stellen am wenigsten, in der Regel sogar überhaupt keine örtliche Reaktion zeigte und fast schmerzlos war.

Was nun die Wirkung des Mittels auf den Menschen anlangt, so stellte sich gleich beim Beginn der Versuche heraus, daß in einem sehr wichtigen Punkte der Mensch sich dem Mittel gegenüber wesentlich anders verhält, als das gewöhnlich benutzte Ver[1030]suchstier, das Meerschweinchen. Also wiederum eine Bestätigung der gar nicht genug einzuschärfenden Regel für den Experimentator, daß man nicht ohne weiteres vom Tierexperiment auf das gleiche Verhalten beim Menschen schließen soll.

Der Mensch erwies sich nämlich außerordentlich viel empfindlicher für die Wirkung des Mittels als das Meerschweinchen. Einem gesunden Meerschweinchen kann man bis zu zwei Kubikzentimetern und selbst mehr von der unverdünnten Flüssigkeit subkutan injizieren, ohne daß dasselbe dadurch merklich beeinträchtigt wird. Bei einem gesunden erwachsenen Menschen genügt dagegen 0,25 ccm, um eine intensive Wirkung hervorzubringen. Auf Körpergewicht berechnet ist also $^1/_{1500}$ von der Menge, welche beim Meerschweinchen noch keine merkliche Wirkung hervorbringt, für den Menschen sehr stark wirkend.

Die Symptome, welche nach der Injektion von 0,25 ccm beim Menschen entstehen, habe ich an mir selbst nach einer am Oberarm gemachten Injektion erfahren; sie waren in Kürze folgende: Drei bis vier Stunden nach der Injektion Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Atembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Übelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis zu 39,6°; nach etwa 12 Stunden ließen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an,

ebenso lange Zeit blieb die Injektionsstelle ein wenig schmerzhaft und gerötet.

Die untere Grenze der Wirkung des Mittels liegt für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 ccm (gleich einem Kubikzentimeter der hundertfachen Verdünnung), wie zahlreiche Versuche ergeben haben. Die meisten Menschen reagierten auf diese Dosis nur noch mit leichten Giederschmerzen und bald vorübergehender Mattigkeit. Bei einigen trat außerdem noch eine leichte Temperatursteigerung ein bis zu 38^0 oder wenig darüber hinaus.

Wenn in bezug auf die Dosis des Mittels (auf Körpergewicht berechnet) zwischen Versuchstier und Mensch ein ganz bedeutender Unterschied besteht, so zeigt sich doch in einigen anderen Eigenschaften wieder eine ziemlich gute Übereinstimmung.

Die wichtigste dieser Eigenschaften ist die spezifische Wirkung des Mittels auf tuberkulöse Prozesse, welcher Art sie auch sein mögen.

Das Verhalten des Versuchstiers in dieser Beziehung will ich, da dies zu weit führen würde, hier nicht weiter schildern, sondern mich sofort dem höchst merkwürdigen Verhalten des tuberkulösen Menschen zuwenden.

Der gesunde Mensch reagiert, wie wir gesehen haben, auf 0,01 ccm gar nicht mehr oder in unbedeutender Weise. Ganz dasselbe gilt auch, wie vielfache Versuche gezeigt haben, für kranke Menschen, vorausgesetzt, daß sie nicht tuberkulös sind. Aber ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei Tuberkulösen; wenn man diesen dieselbe Dosis des Mittels (0,01 ccm) injiziert,[1]) dann tritt sowohl eine starke allgemeine, als auch eine örtliche Reaktion ein.

Die allgemeine Reaktion besteht in einem Fieberanfall, welcher, meistens mit einem Schüttelfrost beginnend, die Körpertemperatur über 39^0, oft bis 40 und selbst 41^0 steigert; daneben bestehen Gliederschmerzen, Hustenreiz, große Mattigkeit, öfters Übelkeit und Erbrechen. Einige Male wurde eine leichte ikterische Färbung, in einigen Fällen auch das Auftreten eines masernartigen Exanthems an Brust und Hals beobachtet. Der Anfall beginnt in der Regel 4—5 Stunden nach der Injektion

---

1) Kindern im Alter von 3—5 Jahren haben wir ein Zehntel dieser Dosis, also 0,001, sehr schwächlichen Kindern nur 0,0005 ccm gegeben und damit eine kräftige, aber nicht besorgniserregende Reaktion erhalten.

und dauert 12—15 Stunden. Ausnahmsweise kann er auch später auftreten und verläuft dann mit geringerer Intensität. Die Kranken werden von dem Anfall auffallend wenig angegriffen und fühlen sich, sobald er vorüber ist, verhältnismäßig wohl, gewöhnlich sogar besser wie vor demselben.

Die örtliche Reaktion kann am besten an solchen Kranken beobachtet werden, deren tuberkulöse Affektion sichtbar zutage liegt, also z. B. bei Lupuskranken. Bei diesen treten Veränderungen ein, welche die spezifisch antituberkulöse Wirkung des Mittels in einer ganz überraschenden Weise erkennen lassen. Einige Stunden nachdem die Injektion unter die Rückenhaut, also an einem von den erkrankten Hautteilen im Gesicht usw. ganz entfernten Punkte gemacht ist, fangen die lupösen Stellen, und zwar gewöhnlich schon vor Beginn des Frostanfalls an zu schwellen und sich zu röten. Während des Fiebers nimmt Schwellung und Rötung immer mehr zu und kann schließlich einen ganz bedeutenden Grad erreichen, so daß das Lupusgewebe stellenweise braunrot und nekrotisch wird. An schärfer abgegrenzten Lupusherden war öfters die stark geschwollene und braunrot gefärbte Stelle von einem weißlichen fast einen Zentimeter breiten Saum eingefaßt, der seinerseits wieder von einem breiten lebhaft geröteten Hof umgeben war. Nach Abfall des Fiebers nimmt die Anschwellung der lupösen Stellen allmählich wieder ab, so daß sie nach 2—3 Tagen verschwunden sein kann. Die Lupusherde selbst haben sich mit Krusten von aussickerndem und an der Luft vertrocknetem Serum bedeckt, sie verwandeln sich in Borken, welche nach 2—3 Wochen abfallen und mitunter schon nach einmaliger Injektion des Mittels eine glatte rote Narbe hinterlassen. Gewöhnlich bedarf es aber mehrerer Injektionem zur vollständigen Beseitigung des lupösen Gewebes, doch davon später. Als besonders wichtig bei diesem Vorgange muß noch hervorgehoben werden, daß die geschilderten Veränderungen sich durchaus auf die lupös erkrankten Hautstellen beschränken; selbst die kleinsten und unscheinbarsten im Narbengewebe versteckten Knötchen machen den Prozeß durch und werden infolge der Anschwellung und Farbenveränderung sichtbar, während das eigentliche Narbengewebe, in welchem die lupösen Veränderungen gänzlich abgelaufen sind, unverändert bleibt.

Die Beobachtung eines mit dem Mittel behandelten Lupuskranken ist so instruktiv und muß zugleich so überzeugend

in bezug auf die spezifische Natur des Mittels wirken, daß jeder, der sich mit dem Mittel beschäftigen will, seine Versuche, wenn es irgend zu ermöglichen ist, mit Lupösen beginnen sollte.

Weniger frappant, aber immer noch für Auge und Gefühl wahrnehmbar, sind die örtlichen Reaktionen bei Tuberkulose der Lymphdrüsen, der Knochen und Gelenke usw., bei welchen Anschwellung, vermehrte Schmerzhaftigkeit, bei oberflächlich gelegenen Teilen auch Rötung sich bemerklich machen.

Die Reaktion in den inneren Organen, namentlich in den Lungen, entzieht sich dagegen der Beobachtung, wenn man nicht etwa vermehrten Husten und Auswurf der Lungenkranken nach den ersten Injektionen auf eine örtliche Reaktion beziehen will. In derartigen Fällen dominiert die allgemeine Reaktion. Gleichwohl muß man annehmen, daß auch hier sich gleiche Veränderungen vollziehen, wie sie beim Lupus direkt beobachtet werden.

Die geschilderten Reaktionserscheinungen sind, wenn irgend ein tuberkulöser Prozeß im Körper vorhanden war, auf die Dosis von 0,01 ccm in den bisherigen Versuchen ausnahmslos eingetreten, und ich glaube deswegen nicht zu weit zu gehen, wenn ich annehme, daß das Mittel in Zukunft ein unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel bilden wird. Man wird damit imstande sein, zweifelhafte Fälle von beginnender Phthisis selbst dann noch zu diagnostizieren, wenn es nicht gelingt, durch den Befund von Bazillen oder elastischen Fasern im Sputum oder durch die physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten. Drüsenaffektionen, versteckte Knochentuberkulose, zweifelhafte Hauttuberkulose und dergleichen werden leicht und sicher als solche zu erkennen sein. In scheinbar abgelaufenen Fällen von Lungen- und Gelenkstuberkulose wird sich feststellen lassen, ob der Krankheitsprozeß in Wirklichkeit schon seinen Abschluß [1031] gefunden hat, und ob nicht doch noch einzelne Herde vorhanden sind, von denen aus die Krankheit, wie von einem unter der Asche glimmenden Funken, später von neuem um sich greifen könnte.

Sehr viel wichtiger aber als die Bedeutung, welche das Mittel für diagnostische Zwecke hat, ist seine Heilwirkung.

Bei der Beschreibung der Veränderungen, welche eine subkutane Injektion des Mittels auf lupös veränderte Hautstellen hervorruft, wurde bereits erwähnt, daß nach Abnahme der

Schwellung und Rötung das Lupusgewebe nicht seinen ursprünglichen Zustand wieder einnimmt, sondern daß es mehr oder weniger zerstört wird und verschwindet. An einzelnen Stellen geht dies, wie der Augenschein lehrt, in der Weise vor sich, daß das kranke Gewebe schon nach einer ausreichenden Injektion unmittelbar abstirbt und als tote Masse später abgestoßen wird. An anderen Stellen scheint mehr ein Schwund oder eine Art von Schmelzung des Gewebes einzutreten, welche, um vollständig zu werden, wiederholter Einwirkung des Mittels bedarf. In welcher Weise dieser Vorgang sich vollzieht, läßt sich augenblicklich noch nicht mit Bestimmtheit sagen, da es an den erforderlichen histologischen Untersuchungen fehlt. Nur so viel steht fest, daß es sich nicht um eine Abtötung der im Gewebe befindlichen Tuberkelbazillen handelt, sondern daß nur das Gewebe, welches die Tuberkelbazillen einschließt, von der Wirkung des Mittels getroffen wird. In diesem treten, wie die sichtbare Schwellung und Rötung zeigt, erhebliche Zirkulationsstörungen und damit offenbar tiefgreifende Veränderungen in der Ernährung ein, welche das Gewebe je nach der Art und Weise, in welcher man das Mittel wirken läßt, mehr oder weniger schnell und tief zum Absterben bringen.

Das Mittel tötet also, um es noch einmal kurz zu wiederholen, nicht die Tuberkelbazillen, sondern das tuberkulöse Gewebe. Damit ist aber auch sofort ganz bestimmt die Grenze bezeichnet, bis zu welcher die Wirkung des Mittels sich zu erstrecken vermag. Es ist nur imstande, lebendes tuberkulöses Gewebe zu beeinflussen; auf bereits totes, z. B. abgestorbene käsige Massen, nekrotische Knochen usw., wirkt es nicht; ebensowenig auch auf das durch das Mittel selbst bereits zum Absterben gebrachte Gewebe. In solchen toten Gewebsmassen können dann immerhin noch lebende Tuberkelbazillen lagern, welche entweder mit dem nekrotischen Gewebe ausgestoßen werden, möglicherweise aber auch unter besondern Verhältnissen in das benachbarte noch lebende Gewebe wieder eindringen könnten.

Gerade diese Eigenschaft des Mittels ist sorgfältig zu beachten, wenn man die Heilwirkung desselben richtig ausnutzen will. Es muß also zunächst das noch lebende tuberkulöse Gewebe zum Absterben gebracht, und dann alles aufgeboten werden, um das tote sobald als möglich, z. B. durch chirurgische Nachhilfe, zu entfernen; da aber, wo dies nicht möglich

ist, und nur durch Selbsthilfe des Organismus die Aussonderung langsam vor sich gehen kann, muß zugleich durch fortgesetzte Anwendung des Mittels das gefährdete lebende Gewebe vor dem Wiedereinwandern der Parasiten geschützt werden.

Daraus, daß das Mittel das tuberkulöse Gewebe zum Absterben bringt und nur auf das lebende Gewebe wirkt, läßt sich ungezwungen noch ein anderes, höchst eigentümliches Verhalten des Mittels erklären, daß es nämlich in sehr schnell gesteigerten Dosen gegeben werden kann. Zunächst könnte diese Erscheinung als auf Angewöhnung beruhend gedeutet werden. Wenn man aber erfährt, daß die Steigerung der Dosis im Laufe von etwa drei Wochen bis auf das 500fache der Anfangsdosis getrieben werden kann, dann läßt sich dies wohl nicht mehr als Angewöhnung auffassen, da es an jedem Analogon von so weitgehender und so schneller Anpassung an ein starkwirkendes Mittel fehlt.

Man wird sich diese Erscheinung vielmehr so zu erklären haben, daß anfangs viel tuberkulöses lebendes Gewebe vorhanden ist, und dementsprechend eine geringe Menge der wirksamen Substanz ausreicht, um eine starke Reaktion zu veranlassen; durch jede Injektion wird aber eine gewisse Menge reaktionsfähigen Gewebes zum Schwinden gebracht, und es bedarf dann verhältnismäßig immer größerer Dosen, um denselben Grad von Reaktion wie früher zu erzielen. Daneben her mag auch innerhalb gewisser Grenzen eine Angewöhnung sich geltend machen. Sobald der Tuberkulöse so weit mit steigenden Dosen behandelt ist, daß er nur noch ebensowenig reagiert, wie ein Nichttuberkulöser, dann darf man wohl annehmen, daß alles reaktionsfähige tuberkulöse Gewebe getötet ist. Man wird alsdann nur noch, um den Kranken, solange noch Bazillen im Körper vorhanden sind, vor einer neuen Infektion zu schützen, mit langsam steigenden Dosen und mit Unterbrechungen die Behandlung fortzusetzen haben.

Ob diese Auffassung und die sich daran knüpfenden Folgerungen richtig sind, das wird die Zukunft lehren müssen. Vorläufig sind sie für mich maßgebend gewesen, um danach die Art und Weise der Anwendung des Mittels zu konstruieren, welche sich bei unseren Versuchen folgendermaßen gestaltete:

Um wieder mit dem einfachsten Falle, nämlich mit dem Lupus zu beginnen, so haben wir fast bei allen derartigen Kranken von vornherein die volle Dosis von 0,01 ccm injiziert,

dann die Reaktion vollständig ablaufen lassen und nach 1 bis 2 Wochen wieder 0,01 ccm gegeben, so fortfahrend, bis die Reaktion immer schwächer wurde und schließlich aufhörte. Bei zwei Kranken mit Gesichtslupus sind in dieser Weise durch drei bzw. vier Injektionen die lupösen Stellen zur glatten Vernarbung gebracht, die übrigen Lupuskranken sind der Dauer der Behandlung entsprechend gebessert. Alle diese Kranken haben ihr Leiden schon viele Jahre getragen und sind vorher in der verschiedensten Weise erfolglos behandelt.

Ganz ähnlich wurden Drüsen-, Knochen- und Gelenkstuberkulose behandelt, indem ebenfalls große Dosen mit längeren Unterbrechungen zur Anwendung kamen. Der Erfolg war der gleiche wie bei Lupus; schnelle Heilung in frischen und leichteren Fällen, langsam fortschreitende Besserung bei den schweren Fällen.

Etwas anders gestalteten sich die Verhältnisse bei der Hauptmasse unserer Kranken, bei den Phthisikern. Kranke mit ausgesprochener Lungentuberkulose sind nämlich gegen das Mittel weit empfindlicher, als die mit chirurgischen tuberkulösen Affektionen behafteten. Wir mußten die für Phthisiker anfänglich zu hoch bemessene Dosis von 0,01 ccm sehr bald herabsetzen und fanden, daß Phthisiker fast regelmäßig noch auf 0,002 und selbst 0,001 ccm stark reagierten, daß man aber von dieser niedrigen Anfangsdosis mehr oder weniger schnell zu denselben Mengen aufsteigen kann, welche auch von den anderen Kranken gut ertragen werden. Wir verfuhren in der Regel so, daß der Phthisiker zuerst 0,001 ccm injiziert erhielt, und daß, wenn Temperaturerhöhung danach eintrat, dieselbe Dosis so lange täglich wiederholt wurde, bis keine Reaktion mehr erfolgte; erst dann wurde auf 0,002 gestiegen, bis auch diese Menge reaktionslos vertragen wurde, und so fort immer um 0,001 oder höchstens 0,002 steigend bis zu 0,01 und darüber hinaus. Dieses milde Verfahren schien mir namentlich bei solchen Kranken geboten, deren Kräftezustand ein geringer war. Wenn man in der geschilderten Weise vorgeht, läßt es sich leicht erreichen, daß ein Kranker fast ohne Fiebertemperatur und für ihn fast unmerklich auf sehr hohe Dosen des Mittels gebracht werden kann. Einige noch einigermaßen kräftige Phthisiker wurden aber auch teils von vornherein mit großen Dosen, teils mit forcierter Steigerung in der Dosierung behandelt, wobei es den Anschein hatte, als ob der günstige

Erfolg entsprechend schneller eintrat. Die Wirkung des Mittels äußerte sich bei den Phthisikern im allgemeinen so, daß Husten und Auswurf nach den ersten Injektionen gewöhnlich etwas zunahmen, dann aber mehr und mehr geringer wurden, um in den günstigsten Fällen schließlich ganz zu verschwinden; auch verlor der Auswurf seine eitrige Beschaffenheit, er wurde schleimig. Die Zahl der Bazillen (es sind nur solche Kranke zum Versuch gewählt, welche Bazillen im Auswurf hatten) nahm gewöhnlich erst dann ab, wenn der Auswurf [1032] schleimiges Aussehen bekommen hatte. Sie verschwanden dann zeitweilig ganz, wurden aber von Zeit zu Zeit wieder angetroffen, bis der Auswurf vollständig wegblieb. Gleichzeitig hörten die Nachtchweiße auf, das Aussehen besserte sich, und die Kranken nahmen an Gewicht zu. Die im Anfangsstadium der Phthisis behandelten Kranken sind sämtlich im Laufe von 4—6 Wochen von allen Krankheitssymptomen befreit, so daß man sie als geheilt ansehen konnte. Auch Kranke mit nicht zu großen Kavernen sind bedeutend gebessert und nahezu geheilt. Nur bei solchen Phthisikern, deren Lungen viele und große Kavernen enthielten, war, obwohl der Auswurf auch bei ihnen abnahm, und das subjektive Befinden sich besserte, doch keine objektive Besserung wahrzunehmen. Nach diesen Erfahrungen möchte ich annehmen, daß beginnende Phthisis durch das Mittel mit Sicherheit zu heilen ist.[1]) Teilweise mag dies auch noch für die nicht zu weit vorgeschrittenen Fälle gelten.

Aber Phthisiker mit großen Kavernen, bei denen wohl meistens Komplikationen, z. B. durch das Eindringen von anderen eitererregenden Mikroorganismen in die Kavernen, durch nicht mehr zu beseitigende pathologische Veränderungen in anderen Organen usw. bestehen, werden wohl nur ausnahmsweise einen dauernden Nutzen von der Anwendung des Mittels haben.

1) Dieser Ausspruch bedarf allerdings noch insofern einer Einschränkung, als augenblicklich noch keine abschließenden Erfahrungen darüber vorliegen und auch noch nicht vorliegen können, ob die Heilung eine definitive ist, Rezidive sind selbstverständlich vorläufig noch nicht ansgeschlossen. Doch ist wohl anzunehmen, daß dieselben ebenso leicht und schnell zn beseitigen sein werden, wie der erste Anfall.

Andererseits wäre es aber auch möglich, daß nach Analogie mit anderen Infektionskrankheiten die einmal Geheilten dauernd immun werden. Auch dies muß bis auf weiteres als eine offene Frage angesehen werden.

Vorübergehend gebessert wurden indessen auch derartige Kranke in den meisten Fällen. Man muß daraus schließen, daß auch bei ihnen der ursprüngliche Krankheitsprozeß, die Tuberkulose, durch das Mittel in derselben Weise beeinflußt wird, wie bei den übrigen Kranken, und daß es gewöhnlich nur an der Möglichkeit fehlt, die abgetöteten Gewebsmassen nebst den sekundären Eiterungsprozessen zu beseitigen. Unwillkürlich wird da der Gedanke wachgerufen, ob nicht doch noch manchen von diesen Schwerkranken durch Kombination des neuen Heilverfahrens mit chirurgischen Eingriffen (nach Art der Empyemoperation), oder mit anderen Heilfaktoren zu helfen sein sollte. Überhaupt möchte ich dringend davon abraten, das Mittel etwa in schematischer Weise und ohne Unterschied bei allen Tuberkulösen anzuwenden. Am einfachsten wird sich voraussichtlich die Behandlung bei beginnender Phthise und bei einfachen chirurgischen Affektionen gestalten, aber bei allen anderen Formen der Tuberkulose sollte man die ärztliche Kunst in ihre vollen Rechte treten lassen, indem sorgfältig individualisiert wird und alle anderen Hilfsmittel herangezogen werden, um die Wirkung des Mittels zu unterstützen. In vielen Fällen habe ich den entschiedenen Eindruck gehabt, als ob die Pflege, welche den Kranken zuteil wurde, auf die Heilwirkung von nicht unerheblichem Einfluß war, und ich möchte deswegen der Anwendung des Mittels in geeigneten Anstalten, in welchen eine sorgfältige Beobachtung der Kranken und die erforderliche Pflege derselben am besten durchzuführen ist, vor der ambulanten oder Hausbehandlung den Vorzug geben. Inwieweit die bisher als nützlich erkannten Behandlungsmethoden, die Anwendung des Gebirgsklimas, die Freiluftbehandlung, spezifische Ernährung usw. mit dem neuen Verfahren vorteilhaft kombiniert werden können, läßt sich augenblicklich noch nicht absehen; aber ich glaube, daß auch diese Heilfaktoren in sehr vielen Fällen, namentlich in den vernachlässigten und schweren Fällen, ferner im Rekonvalenszenzstadium im Verein mit dem neuen Verfahren von bedeutendem Nutzen sein werden.[1])

Der Schwerpunkt des neuen Heilverfahrens liegt, wie gesagt, in der möglichst frühzeitigen Anwendung. Das Anfangsstadium der Phthise soll das eigentliche Objekt der Behandlung

1) In bezug auf Gehirn-, Kehlkopf- und Miliartuberkulose stand uns zu wenig Material zu Gebote, um darüber Erfahrungen sammeln zu können.

sein, weil sie diesem gegenüber ihre Wirkung voll und ganz entfalten kann. Deswegen kann aber auch gar nicht eindringlich genug darauf hingewiesen werden, daß in Zukunft viel mehr, als es bisher der Fall war, seitens der praktischen Ärzte alles aufgeboten werden muß, um die Phthisis so frühzeitig als möglich zu diagnostizieren. Bislang wurde der Nachweis der Tuberkelbazillen im Sputum mehr als eine nicht uninteressante Nebensache betrieben, durch welche zwar die Diagnose gesichert, dem Kranken aber kein weiterer Nutzen geschafft wird, die deswegen auch nur zu oft unterlassen wurde, wie ich noch wieder in letzter Zeit an zahlreichen Phthisikern erfahren habe, welche gewöhnlich durch die Hände mehrerer Ärzte gegangen waren, ohne daß ihr Sputum auch nur einmal untersucht war. In Zukunft muß das anders werden. Ein Arzt, welcher es unterläßt, mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln, namentlich mit Hilfe der Untersuchung des verdächtigen Sputums auf Tuberkelbazillen die Phthisis so früh als möglich zu konstatieren, macht sich damit einer schweren Vernachlässigung seines Kranken schuldig, weil von dieser Diagnose und der auf Grund derselben schleunigst eingeleiteten spezifischen Behandlung das Leben des Kranken abhängen kann. In zweifelhaften Fällen sollte sich der Arzt durch eine Probeinjektion die Gewißheit über das Vorhandensein oder Fehlen der Tuberkulose verschaffen.

Dann erst wird das neue Heilverfahren zu einem wahren Segen für die leidende Menschheit geworden sein, wenn es dahin gekommen ist, daß möglichst alle Fälle von Tuberkulose frühzeitig in Behandlung genommen werden, und es gar nicht mehr zur Ausbildung der vernachlässigten schweren Formen kommt, welche die unerschöpfliche Quelle für immer neue Infektionen bisher gebildet haben.

Zum Schluß möchte ich noch bemerken, daß ich absichtlich statistische Zahlenangaben und Schilderung einzelner Krankheitsfälle in dieser Mitteilung unterlassen habe, weil diejenigen Ärzte, zu deren Krankenmaterial die für unsere Versuche benutzten Kranken gehörten, selbst die Beschreibung der Fälle übernommen haben, und ich ihnen in einer möglichst objektiven Darstellung ihrer Beobachtungen nicht vorgreifen wollte.

IV.

Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.

(Deutsche medizinische Wochenschrift Nr. 3 vom 15. Januar 1891.)

[101] Seit der vor zwei Monaten erfolgten Veröffentlichung (vgl. diese Wochenschr. 1890, Nr. 46a) meiner Versuche mit einem neuen Heilverfahren gegen Tuberkulose haben viele Ärzte das Mittel erhalten und sind dadurch in den Stand gesetzt, sich durch eigene Versuche mit den Eigenschaften desselben bekannt zu machen. Soweit ich die bisher hierüber erschienenen Publikationen und die an mich gelangten brieflichen Mitteilungen übersehe, haben meine Angaben im großen und ganzen volle Bestätigung gefunden. Darüber, daß das Mittel eine spezifische Wirkung auf tuberkulöses Gewebe ausübt und infolgedessen als ein sehr feines und sicheres Reagens zum Nachweis versteckter und zur Diagnose zweifelhafter tuberkulöser Prozesse verwertet werden kann, ist man wohl allgemein einig. Auch in bezug auf die Heilwirkung des Mittels wird von den meisten berichtet, daß trotz der verhältnismäßig kurzen Dauer der Kur bei vielen Kranken schon mehr oder weniger weitgehende Besserung eingetreten ist. In nicht wenigen Fällen soll, wie mir berichtet wurde, selbst Heilung erzielt sein. Nur ganz vereinzelt ist behauptet, daß das Mittel nicht allein bei zu weit vorgeschrittenen Fällen gefährlich werden könne, was man ohne weiteres zugeben wird, sondern daß es den tuberkulösen Prozeß geradezu befördere, also an und für sich schädlich sei. Ich selbst habe seit anderthalb Monaten Gelegenheit gehabt, an etwa 150

Kranken mit Tuberkulose der verschiedensten Art im städtischen Krankenhaus zu Moabit weitere Erfahrungen über die Heilwirkung und die diagnostische Verwendung des Mittels zu sammeln, und kann nur sagen, daß alles, was ich in letzter Zeit gesehen habe, mit meinen früheren Beobachtungen im Einklang steht, und daß ich an dem, was ich früher berichtete, nichts zu ändern habe[1]).

Solange es nur darauf ankam, meine Angaben auf ihre Richtigkeit zu prüfen, war es nicht erforderlich zu wissen, was das Mittel enthält und woher es stammt. Es mußte im Gegenteil die Nachprüfung um so unbefangener ausfallen, je weniger von dem Mittel selbst bekannt war. Nachdem nun aber die Nachprüfung, wie mir scheint, in hinreichendem Maße stattgefunden und die Bedeutung des Mittels ergeben hat, wird es die nächste Aufgabe sein, das Mittel auch über den bisherigen Bereich der Anwendung hinaus zu studieren und womöglich die Prinzipien, welche der Entdeckung desselben zugrunde liegen, auch auf andere Krankheiten anzuwenden. Diese Aufgaben verlangen selbstverständlich die volle Kenntnis des Mittels, und ich halte deswegen den Zeitpunkt für gekommen, daß nach dieser Richtung hin die erforderlichen Angaben gemacht werden, was in folgendem geschehen soll.

Ehe ich auf das Mittel selbst eingehe, halte ich es zum besseren Verständnis der Wirkungsweise desselben für geboten, ganz kurz den Weg anzugeben, auf welchem ich zur Entdeckung desselben gekommen bin.

Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbazillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulzerierende Stelle bildet. Aber ganz anders verhält es sich, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4—6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tier

---

1) In bezug auf die Dauer der Heilung möchte ich hier anführen, daß von den Kranken, welche von mir vorläufig als geheilt bezeichnet waren, zwei in das Krankenhaus Moabit zur weiteren Beobachtung wieder aufgenommen sind, und daß sich seit drei Monaten keine Bazillen im Sputum gezeigt haben; auch die physikalischen Symptome sind bei denselben allmählich vollkommen verschwunden.

verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle ein. Dieselbe wird hart und nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von 0,5—1 cm aus. An den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisch ist, sie wird schließlich abgestoßen, und es bleibt dann eine flache Ulzeration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden. Die verimpften Tuberkelbazillen wirken also ganz anders auf die Haut eines gesunden, als auf diejenige eines tuberkulösen Meerschweinchens. Diese auffallende Wirkung kommt nun aber nicht etwa ausschließlich den lebenden Tuberkelbazillen zu, sondern findet sich ebenso bei den abgetöteten, ganz gleich, ob man sie, wie ich es anfangs versuchte, durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer, oder durch Siedehitze, oder durch gewisse Chemikalien zum Absterben gebracht hat.

Nachdem diese eigentümliche Tatsache gefunden war, habe ich sie nach allen Richtungen hin weiter verfolgt, und es ergab sich dann weiter, daß abgetötete Reinkulturen von Tuberkelbazillen, nachdem sie verrieben und im Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen in großer Menge unter die Haut gespritzt werden können, ohne daß etwas anderes als eine lokale Eiterung entsteht[1]. Tuberkulöse Meerschweinchen werden dagegen schon durch die Injektion von sehr geringen Mengen solcher aufgeschwemmten Kulturen getötet, und zwar je nach der angewendeten Dosis innerhalb von 6—48 Stunden. Eine Dosis, welche eben nicht mehr ausreicht, um das Tier zu töten, kann eine ausgedehnte Nekrose der Haut im Bereich der Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung nun aber noch weiter verdünnt, so daß sie kaum sichtbar getrübt ist, dann bleiben die Tiere am Leben, und es tritt, wenn die Injektionen mit ein- bis zweitägigen Pausen fortgesetzt werden, bald eine merkliche Besserung im Zustande derselben ein; die

1) Derartige Injektionen gehören zu den einfachsten und sichersten Mitteln, um Eiterungen zu erzeugen, welche frei von lebenden Bakterien sind.

ulzerierende Impfwunde verkleinert sich und vernarbt schließlich, was ohne eine derartige Behandlung niemals der Fall ist; die geschwollenen Lymphdrüsen verkleinern sich; der Ernährungszustand wird besser, und der Krankheitsprozeß kommt, wenn er nicht bereits zu weit vorgeschritten ist und das Tier an Entkräftung zugrunde geht, zum Stillstand.

Damit war die Grundlage für ein Heilverfahren gegen Tuberkulose gegeben. Der praktischen Anwendung solcher Aufschwemmungen von abgetöteten Tuberkelbazillen stellte sich aber der Umstand entgegen, daß an den Injektionsstellen die Tuberkelbazillen nicht etwa resorbiert werden oder in anderer Weise verschwinden, sondern unverändert lange Zeit liegen bleiben und kleinere oder größere Eiterherde erzeugen.

Das, was bei diesem Verfahren heilend auf den tuberkulösen Prozeß wirkt, mußte also eine lösliche Substanz sein, welche von den die Tuberkelbazillen umspülenden Flüssigkeiten des Körpers gewisser[102]maßen ausgelaugt und ziemlich schnell in den Säftestrom übergeführt wird, während das, was eitererzeugend wirkt, anscheinend in den Tuberkelbazillen zurück- oder bleibt doch nur sehr langsam in Lösung geht.

Es kam also lediglich darauf an, den im Körper sich abspielenden Vorgang auch außerhalb desselben durchzuführen und womöglich die heilend wirkende Substanz für sich allein aus den Tuberkelbazillen zu extrahieren. Diese Aufgabe hat viel Mühe und Zeit beansprucht, bis es mir endlich gelang, mit Hilfe einer 40—50 $^0/_0$ igen Glyzerinlösung die wirksame Substanz aus den Tuberkelbazillen zu erhalten. So gewonnene Flüssigkeiten sind es gewesen, mit denen ich die weiteren Versuche an Tieren und schließlich am Menschen gemacht habe, und welche zur Wiederholung der Versuche an andere Ärzte abgegeben sind.

Das Mittel, mit welchem das neue Heilverfahren gegen Tuberkulose ausgeübt wird, ist also ein Glyzerinextrakt aus den Reinkulturen der Tuberkelbazillen.

In das einfache Extrakt gehen aus den Tuberkelbazillen natürlich neben der wirksamen Substanz auch alle übrigen in 50 $^0/_0$ Glyzerin löslichen Stoffe über, und es finden sich deswegen darin eine gewisse Menge von Mineralsalzen, färbende Substanzen und andere unbekannte Extraktivstoffe. Einige dieser Stoffe lassen sich ziemlich leicht daraus entfernen. Die wirk-

same Substanz ist nämlich unlöslich in absolutem Alkohol und kann durch denselben, allerdings nicht rein, sondern immer noch in Verbindung mit anderen ebenfalls in Alkohol unlöslichen Extraktivstoffen ausgefällt werden. Auch die Farbstoffe lassen sich beseitigen, so daß es möglich ist, aus dem Extrakt eine farblose trockene Substanz zu erhalten, welche das wirksame Prinzip in viel konzentrierterer Form enthält, als die ursprüngliche Glyzerinlösung. Für die Anwendung in der Praxis bietet diese Reinigung des Glyzerinextraktes indessen keinen Vorteil, weil die so entfernten Stoffe für den menschlichen Organismus indifferent sind, und also der Reinigungsprozeß das Mittel nur unnötigerweise verteuern würde.

Über die Konstitution der wirksamen Substanz lassen sich vorläufig nur Vermutungen aussprechen. Dieselbe scheint mir ein Derivat von Eiweißkörpern zu sein und diesen nahe zu stehen, gehört aber nicht zur Gruppe der sogenannten Toxalbumine, da sie hohe Temperaturen erträgt und im Dialysator leicht und schnell durch die Membran geht. Das im Extrakt vorhandene Quantum der Substanz ist allem Anscheine nach ein sehr geringes; ich schätze es auf Bruchteile eines Prozents. Wir würden es, wenn meine Voraussetzung richtig ist, also mit einem Stoffe zu tun haben, dessen Wirksamkeit auf tuberkulös erkrankte Organismen weit über das hinausgeht, was uns von den am stärksten wirkenden Arzneistoffen bekannt ist.

Über die Art und Weise, wie wir uns die spezifische Wirkung des Mittels auf das tuberkulöse Gewebe vorzustellen haben, lassen sich selbstverständlich verschiedene Hypothesen aufstellen. Ich stelle mir, ohne behaupten zu wollen, daß meine Ansicht die beste Erklärung abgibt, den Vorgang folgendermaßen vor. Die Tuberkelbazillen produzieren bei ihrem Wachstum in den lebenden Geweben ebenso wie in den künstlichen Kulturen gewisse Stoffe, welche die lebenden Elemente ihrer Umgebung, die Zellen, in verschiedener Weise und zwar nachteilig beeinflussen. Darunter befindet sich ein Stoff, welcher in einer gewissen Konzentration lebendes Protoplasma tötet und so verändert, daß es in den von Weigert als Koagulationsnekrose bezeichneten Zustand übergeführt wird. In dem nekrotisch gewordenen Gewebe findet der Bazillus dann so ungünstige Ernährungsbedingungen, daß er nicht weiter zu wachsen vermag, unter Umständen selbst schließlich abstirbt. Auf diese Weise erkläre ich mir die auffallende Erscheinung, daß man in

frisch tuberkulös erkrankten Organen, z. B. in der von grauen Knötchen durchsetzten Milz oder Leber eines Meerschweinchens, zahlreiche Bazillen findet, während letztere selten sind oder gar fehlen, wenn die kolossal vergrößerte Milz fast ganz aus weißlicher, im Zustande der Koagulationsnekrose befindlicher Substanz besteht. wie man es häufig beim natürlichen Tode tuberkulöser Meerschweinchen findet. Auf große Entfernung vermag der einzelne Bazillus deswegen auch nicht Nekrose zu bewirken; denn, sobald die Nekrose eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, nimmt das Wachstum des Bazillus und damit die Produktion der nekrotisierenden Substanz ab, und es tritt so eine Art von gegenseitiger Kompensation ein, welche bewirkt, daß die Vegetation vereinzelter Bazillen eine so auffallend beschränkte bleibt, wie z. B. beim Lupus, in skrofulösen Drüsen usw. In solchem Falle erstreckt sich die Nekrose gewöhnlich nur über einen Teil einer Zelle, welche dann bei ihrem weiteren Wachstum die eigentümliche Form der Riesenzelle annimmt; ich folge also in dieser Auffassung der zuerst von Weigert gegebenen Erklärung von dem Zustandekommen der Riesenzellen.

Würde man nun künstlich in der Umgebung des Bazillus den Gehalt des Gewebes an nekrotisierender Substanz steigern, dann würde sich die Nekrose auf eine größere Entfernung ausdehnen, und es würden sich damit die Ernährungsverhältnisse für den Bazillus viel ungünstiger gestalten, als dies gewöhnlich der Fall ist. Teils würden alsdann die in größerem Umfange nekrotisch gewordenen Gewebe zerfallen, sich ablösen und, wo dies möglich ist, die eingeschlossenen Bazillen mit fortreißen und nach außen befördern; teils würden die Bazillen so weit in ihrer Vegetation gestört, daß es viel eher zu einem Absterben derseben kommt, als dies unter gewöhnlichen Verhältnissen geschieht.

Gerade in dem Hervorrufen solcher Veränderungen scheint mir nun die Wirkung des Mittels zu bestehen. Es enthält eine gewisse Menge der nekrotisierenden Substanz, von welcher eine entsprechend große Dosis auch beim Gesunden bestimmte Gewebselemente, vielleicht die weißen Blutkörperchen, oder ihnen nahestehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigentümlichen Symptomenkomplex bewirkt. Beim Tuberkulösen genügt aber schon eine sehr viel geringere Menge, um an bestimmten Stellen, nämlich da, wo Tuberkelbazillen vegetieren und bereits ihre Umgebung mit demselben nekrotisierenden

Stoff imprägniert haben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose von Zellen nebst den damit verbundenen Folgeerscheinungen für den Gesamtorganismus zu veranlassen. Auf solche Weise läßt sich, wenigstens vorläufig, ungezwungen der spezifische Einfluß, welchen das Mittel in ganz bestimmten Dosen auf tuberkulöse Gewebe ausübt, ferner die Möglichkeit, mit diesen Dosen so auffallend schnell zu steigen, und die unter nur einigermaßen günstigen Verhältnissen unverkennbar vorhandene Heilwirkung des Mittels erklären.
